

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der

Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Leiter: Professor Dr. med. R. Frey

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung
von Ketamin und Dehydrobenzperidol auf den
lokalen Sauerstoffdruck der Hirnrinde

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur

Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz

dem Medizinischen Fachbereich vorgelegt

von Jörn Dorow

aus Münster

M A I N Z 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552618_0088

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz
Leiter: Professor Dr. med. R. Frey

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung
von Ketamin und Dehydrobenzperidol auf den
lokalen Sauerstoffdruck der Hirnrinde

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz

dem Medizinischen Fachbereich vorgelegt

von Jörn Dorow
aus Münster

MAINZ 1979



Dekan:	Professor Dr. H. Leithoff
1. Gutachter:	Professor Dr. K. Stosseck
2. Gutachter:	Professor Dr. H. Kilbinger

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	4
1. Versuchsvorbereitung	4
2. Meßaufbau	5
A. Polarographische Sauerstoffmessung im Gewebe	5
a. Goldmikroelektrode	6
b. Platinoberflächenelektrode	7
B. Arterieller Blutdruck	8
C. Herzfrequenz	8
D. Körperkerntemperatur	8
3. Versuchsablauf	9
4. Auswertung	10
III. Ergebnisse	11
1. Ketamin unter Spontanatmung	11
2. Ketamin und Dehydrobenzperidol unter kontrollierter Beatmung	14
IV. Diskussion	19
1. Methodenkritik	19
A. Basisnarkose	19
B. Sauerstoffpartialdruckmessung im Gewebe	20
2. Ketamin unter Spontanatmung	21
3. Ketamin und Dehydrobenzperidol unter kontrollierter Beatmung	25
V. Zusammenfassung	29
VI. Schlußfolgerungen	31
Tabellen	
Literaturverzeichnis	

I. Einleitung

Jede Allgemeinnarkose führt zu Störungen von Atmung und Kreislauf. In gewissen Grenzen werden dadurch bedingte Veränderungen der Blutgase und des Blutdruckes durch eine Anpassung der Hirndurchblutung kompensiert (BICHER et al. 1973). Um eine Gefährdung der Sauerstoffversorgung des Gehirns zu vermeiden, sollten die verwendeten Anaesthetika Atmung und Kreislauf in narkotisch wirksamen Dosen möglichst wenig beeinträchtigen.

Mit der klinischen Einführung des Phencyclidinderivates KETAMIN (CORSSSEN und DOMINO 1966) stand erstmals ein intravenös und intramuskulär injizierbares Anaesthetikum zur Verfügung, das die Spontanatmung und die Schluckreflexe nur wenig beeinträchtigt. In den folgenden Jahren fand es deshalb eine breite klinische Anwendung. Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen mit Ketamin ergaben jedoch Nebenwirkungen wie Atemstörungen, Anstieg von arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz, Steigerung des Liquordruckes sowie postnarkotische Träume (LANGREHR et al. 1967, PODLESCH und ZINDLER 1967, STANLEY et al. 1968, PODLESCH 1969, GARDNER et al. 1971, KELLY et al. 1971, POPOVIC et al. 1972, SARI et al. 1972, YOUTH et al. 1973, WONG und JENKINS 1974, 1975, ZSIGMOND et al. 1976). Es wurde daher versucht, diese unerwünschten Nebenwirkungen bei der Ketaminanwendung durch die Kombination mit anderen Pharmaka zu reduzieren. Das Neuroleptikum DEHYDROBENZPERIDOL, ein Thioxanthenderivat, schien hierfür geeignet, wie Untersuchungen von CLARKE et al. (1970), BOVILL et al. (1971), CRUSIUS (1971), SADOVE et al. (1971, 1971a), BECSEY et al. (1972), FOLDES (1973), KAPFERER (1973) und WILSON et al. (1974) zeigten.

Dehydrobenzperidol (DHB) ist ein von JANSSEN et al. (1963) entwickeltes, hochwirksames Neuroleptikum, das einen wesentlichen Bestandteil der Neuroleptanaesthesia (DE CASTRO und MUNDELEER 1962) bildet. Nach seiner Applikation bleibt DHB über viele Stunden wirksam. Es bewirkt eine psychische und motorische Sedierung, hemmt die spinalmotorischen Eigenreflexe und besitzt eine ausgeprägte α -Rezeptoren blockierende Wirkung (SCHAPER et al. 1963, CORSSSEN et al. 1964, YELNOSKY et al. 1964, BUHR und HENSCHHEL 1966 und GEMPERLE 1966). Ferner senkt DHB den Glucose - und Sauerstoffverbrauch (GEMPERLE 1964, 1966, HENSCHHEL und SCHÜTZ 1966, KREUSCHER 1966 und PICHLMAYR 1973). Somit müßte eine Kombination von Ketamin mit DHB die sympathiko - adrenergen Effekte des Ketamins auf das kardiovaskuläre System, den durch Ketamin gesteigerten Sauerstoffverbrauch und die postnarkotischen Träume reduzieren.

Die Wirkung der Kombination von Ketamin und DHB auf die Durchblutung und den Sauerstoffverbrauch des Gehirns ist nicht eindeutig geklärt. Diese Frage ist jedoch insofern entscheidend, als das Gehirn gegenüber Sauerstoffmangel sehr empfindlich ist, so daß es rasch zu irreversiblen Schädigungen kommen kann (OPITZ und SCHNEIDER 1950, THEWS 1960, GROTE 1975). Ketamin beeinflusst die Hirndurchblutung zwar nur geringfügig (KREUSCHER und GROTE 1967, DAWSON et al. 1971, SARI et al. 1972, TAKESHITA et al. 1972, HERRSCHAFT und SCHMIDT 1973), führt aber zu einer Steigerung der Sauerstoffaufnahme (DAWSON et al. 1971). Nach Applikation von DHB wird neben einer Verminderung der Hirndurchblutung (GEMPERLE 1966a, KREUSCHER 1966, PICHLMAYR et al. 1973) auch ein erniedrigter Sauerstoffverbrauch

des Gehirns beobachtet (HENSCHEL und SCHÜTZ 1966, KREUSCHER 1966).

Die Sauerstoffversorgung des Gewebes hängt von mehreren Faktoren ab. Zu diesen gehören die Sauerstoffkapazität und der Sauerstoffdruck des arteriellen Blutes, die Gewebepfusion und die Gewebeatmung. Der Sauerstofftransport von der Lunge zu den Gewebekapillaren geschieht vorwiegend konvektiv. Von der Kapillarwand bis zur mitochondrial gebundenen Atmungskette erfolgt der Sauerstofftransport vorwiegend durch Diffusion, so daß in diesem Bereich das Sauerstoffpartialdruckgefälle zwischen Kapillarwand und Zelle für die Sauerstoffversorgung entscheidend ist. Hierdurch entstehen im Gewebe Sauerstoffdruckfelder, welche auch durch die jeweilige Kapillarstruktur beeinflußt werden (KROGH 1919, THEWS 1960, DIEMER 1965, GRUNEWALD 1969, METZGER 1971). An einer Gewebestelle mit fester Kapillarstruktur spiegelt der lokale Gewebesauerstoffdruck daher die Sauerstoffversorgungslage dieses Gewebeareals wider.

Mit Hilfe von Gewebeelektroden ist es möglich, den lokalen Sauerstoffdruck im interkapillären Bereich zu messen (DAVIES und BRINK 1942, CATER und SILVER 1961, CATER 1964, LÜBBERS und BAUMGÄRTL 1967, ERDMANN et al. 1970, HEIDENREICH et al. 1970). Das Ziel dieser tierexperimentellen Studie ist es, das Verhalten des Sauerstoffdruckes im Hirngewebe unter Ketamin und Dehydrobenzperidol zu prüfen. Als Maß für die Sauerstoffversorgung des Gewebes dient der Sauerstoffdruck, der im Hirngewebe mit Hilfe von Mikroelektroden nach dem polarographischen Meßprinzip bestimmt wird. Der Sauerstoffdruck wird hierbei an der Organoberfläche und im Gewebe gemessen.

II. Methodik

1. Versuchsvorbereitung

Die Untersuchungen werden an männlichen Albino - Ratten (200 - 300 g Körpergewicht) durchgeführt. Urethan (1,5g/kg KG) und Atropin (0,1 mg/kg KG) werden intraperitoneal appliziert. Mit Hilfe eines Rektalfühlers wird die Körperkerntemperatur gemessen und über einen regelbaren Infrarotstrahler auf $38^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ Celsius gehalten. Nach Tracheotomie atmen die Versuchstiere bei einer Untersuchungsserie (I) spontan, bei einer zweiten (II) wird eine kontrollierte Beatmung mit einer Beatmungspumpe nach Schuler, Modell 2 (Braun Messungen) durchgeführt. Das Elektrokardiogramm wird mit Nadelelektroden abgeleitet. Anschließend werden die A. carotis communis zur Messung des arteriellen Blutdruckes sowie die V. jugularis zur intravenösen Gabe der Anaesthetika linksseitig mit ausgezogenen Polyäthylenkathetern kanüliert. Nach Fixierung des Kopfes erfolgt eine Trepanation auf der rechten Seite im Bereich des Os parietale mit einem Durchmesser von ca. 5 mm. Unter optischer Kontrolle (Stereomikroskop III, Zeiss) wird auch die Dura mater in diesem Bereich entfernt.

Der Sauerstoffdruck in der Hirnrinde wird mit zwei verschiedenen Arten von Mikroelektroden gemessen. In einer Serie (I) werden Nadelelektroden von 20 - 30 μm Durchmesser ca. 200 μm tief ins Gewebe vorgeschoben, in einer zweiten Serie (II) werden Oberflächenelektroden auf Gewebestellen aufgesetzt, welche möglichst weit von pialen Arteriolen und Venolen entfernt sind. Die Elektroden werden unter stereomikrosko-

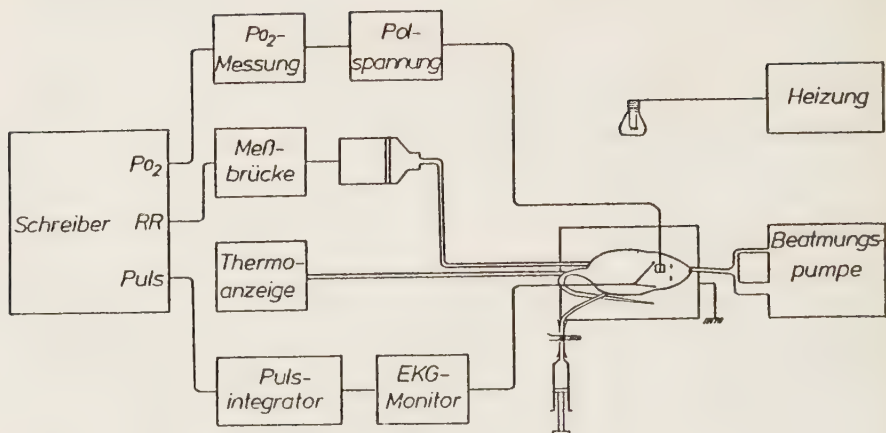
pischer Kontrolle mit Hilfe von Mikromanipulatoren (Brinkmann, Modell HS IV) in bzw. auf der Hirnrinde appliziert. Hierbei wird die Meßstelle so gewählt, daß ein Gewebesauerstoffdruck von 25 - 30 Torr angezeigt wird.

2. Meßaufbau

Für die Untersuchungen wird die in Abb. 1 dargestellte Meßanordnung benutzt. Über eine Infrarotheizung wird die Körperkerntemperatur manuell mit Hilfe eines Leistungsreglers auf $38^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ Celsius gehalten. Die Kontrolle der Körperkerntemperatur erfolgt über einen Rektalfühler und ein zugehöriges Meßgerät. Die kontrollierte Beatmung in der zweiten Versuchsserie wird mit einer Kleintierbeatmungspumpe nach Schuler (Braun, Melsungen) vorgenommen. Der Meßkreis für die Gewebesauerstoffmessung besteht aus einer Sauerstoffmikroelektrode mit Bezugs elektrode, einer Polarisations spannungsquelle und einem Meßverstärker. Die Messung des arteriellen Blutdruckes wird über einen Druckwandler durchgeführt, der an einer Trägerfrequenzmeßbrücke angeschlossen ist. Die Herzfrequenz wird aus dem EKG - Signal mit Hilfe eines Integrators bestimmt. Gewebesauerstoffdruck, arterieller Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich auf einem Mehr - Kanal - Kompensations-schreiber registriert.

A. Polarographische Sauerstoffmessung im Gewebe

Zur Messung des Gewebesauerstoffdruckes finden zwei verschiedene Arten von Mikroelektroden Anwendung. Nadelelektroden werden



Meßanordnung [Schemal]

Abb. 1: Schema der Meßanordnung.

Die Beatmung erfolgt mit einer Schuler-Pumpe. Die Körperkerntemperatur wird auf ca. 38° C geregelt und über einen Rektalfühler mit einer Meßbrücke kontrolliert. Die pO_2 -Messung erfolgt über einen polarographischen Meßkreis, bestehend aus einer Sauerstoffmikroelektrode, einer Bezugsselektrode, einer Polarisationsspannungsquelle und einem Meßverstärker. Der arterielle Blutdruck wird über einen Druckwandler mit Hilfe einer Meßbrücke gemessen. Die Herzfrequenz wird über das EKG-Signal mit Hilfe eines Pulsintegrators angezeigt. Gewebe- pO_2 , mittlerer arterieller Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich auf einem Schreiber registriert.

unter Sicht ins Gewebe eingeführt, Oberflächenelektroden auf der Hirnrinde appliziert. Jede dieser Elektrodenarten ist in einem polarographischen Meßkreis angeschlossen, der aus einer Polarisationsspannungsquelle (800 - 900 mV), einem Amperemeter (Nanoamperemeter Typ N 23, Fa. Knick Berlin) und einer Bezugselektrode aus Silber - Silberchlorid besteht. Die elektrische Verbindung zwischen Meß - und Bezugselektrode wird mit einem Elektrolyten (0,2 m KCL - Lösung bei der Eichung, Gewebeflüssigkeit bei der Messung) hergestellt. Die Eichung der Sauerstoffelektroden erfolgt mit Hilfe von Stickstoff reinst und 5%igem Sauerstoff (Rest Stickstoff) in einem thermostatisierten Frittengefäß bei 36° Celsius. Die Eichtemperatur entspricht der Oberflächentemperatur der exponierten Hirnrinde bei einer Körperkerntemperatur von 38° Celsius. Das als Eichgas verwendete 5%ige Sauerstoffgemisch entspricht unter den Eichbedingungen einem Sauerstoffdruck von 35 - 36 Torr. Dieser Eichwert liegt im Bereich des unter physiologischen Bedingungen gemessenen mittleren Sauerstoffdruckes in der Hirnrinde (LÜBBERS 1973). Bei Eichung mit Stickstoff reinst, also in Abwesenheit von Sauerstoff, beträgt der Meßstrom 0,03 - 0,05 nA, bei Eichung mit dem 5%igen Sauerstoffgemisch liegt der Meßstrom bei 0,5 - 1,5 nA. Durch aufsteigende Gasblasen bei der Eichung entsteht ein "Rühreffekt" von ca. 10 - 15% des Meßsignals. Die Drift beträgt in vitro ca. 10% pro Stunde.

a. Goldmikroelektrode

Die Herstellung der Goldnadelelektrode (siehe auch Abb. 2) erfolgt in Anlehnung an das von ERDMANN et al. (1970) angegebene Verfahren. Zunächst wird hierbei ein 1 - 2 cm

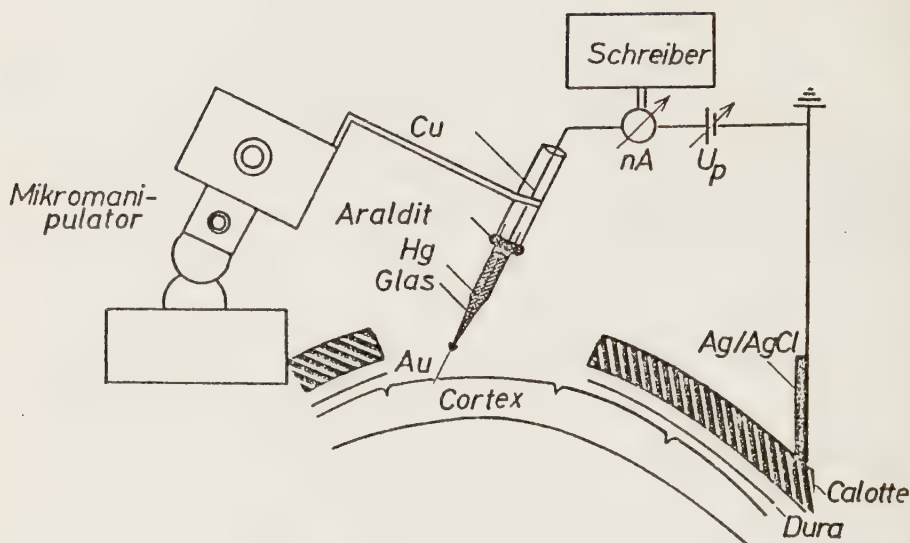


Abb. 2: Meßanordnung für die Goldmikroelektrode

Die Elektrode wird mit Hilfe eines Mikromanipulators in die Hirnrinde eingeführt. Der in einer Glaskapillare fixierte Golddraht ist durch Quecksilber mit einem ableitenden Kupferdraht verbunden und in dem polarographischen Meßkreis angeschlossen. Der Meßkreis besteht aus einer Polarisationsspannungsquelle von 800 - 900 mV (U_p), einem Amperemeter (nA) und einer Bezugselektrode aus Silber-Silberchlorid (Ag/AgCl). Der Meßkreis wird über das elektrolytisch leitende Gewebe geschlossen.

langer, in Glas eingeschmolzener Goldfaden von 20 - 30 μm Durchmesser (Hersteller Batelle - Institut Frankfurt) mit Hilfe einer Diamantschleifscheibe an dem einen Ende angeschliffen. Anschließend wird der Golddraht in einer konisch ausgezogenen Glaskapillare mit Hilfe eines isolierenden Klebers (Araldit^R, Ciba AG Basel) so fixiert, daß das angeschliffene Ende ca. 0,5 cm aus der Kapillare herausragt. Das andere Ende des Golddrahtes wird in der Glaskapillare mit einem lackisolierten Kupferdraht unter Verwendung von Quecksilber verbunden. Die Elektrodenspitze wird mehrmals in 3%iger Polystyrollösung getaucht. Nach zweistündiger Trocknung im Wärmeschrank wird die Elektrode mindestens 48 Stunden lang in destilliertem Wasser aufbewahrt.

b. Platinoberflächenelektrode

Die Oberflächenelektrode entspricht der für die Messung der Mikroclearance verwendeten Elektrode (STOSSECK et al. 1974), wobei die Sauerstoffmessung mit Hilfe eines physikalisch reinen Platindrahtes von 15 μm Durchmesser erfolgt (siehe auch Abb. 3). Hierbei ist der Platindraht in einem kegelförmigen Glaskörper eingeschmolzen. Das eine Ende des Platindrahtes schließt mit der planpolierten Unterfläche des Glaskörpers ab, das andere Ende des Drahtes ist mit einem ableitenden Kupferdraht verbunden. Die Meßfläche der Elektrode ist mit einer 15 μm dicken Membran aus Cellophan (Fa. Eschweiler Kiel) überzogen. Die Dimensionierung des Glaskörpers und die Lage des Meßdrahtes gewährleisten, daß

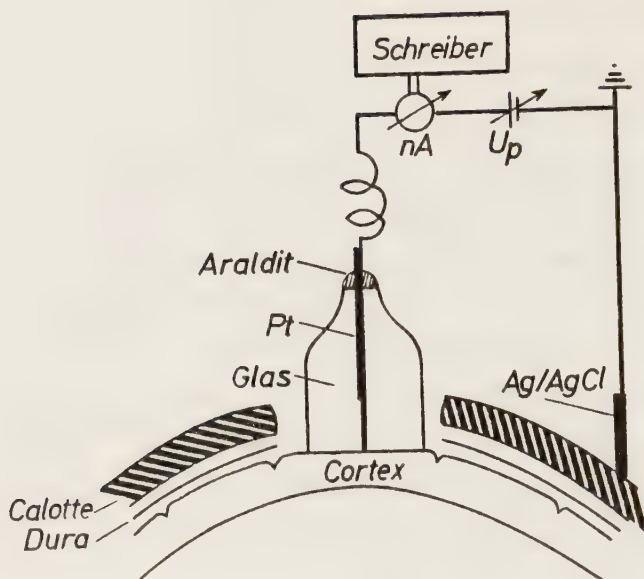


Abb. 3: Meßanordnung für die Platinoberflächenelektrode

Der Platindraht ist in einen planpolierten Glaszylinder eingeschmolzen und über einen ableitenden Kupferdraht in einem polarographischen Meßkreis (wie in Abb. 2) angeschlossen. Die Meßfläche der Oberflächenelektrode ist mit einer Cellophanfolie überzogen. Die Elektrode wird unter mikroskopischer Kontrolle so auf der Hirnrinde platziert, daß der Meßdraht möglichst weit von pialen Arteriolen und Venolen, welche nahezu senkrecht in die Hirnrinde ein- bzw. austreten, entfernt ist.

bei Messungen an freiliegenden Organoberflächen eine Beeinflussung des Meßsignales durch umgebenden Luftsaurestoff unmöglich ist.

B. Arterieller Blutdruck

Zur Messung des mittleren arteriellen Blutdruckes wird ein dünn ausgezogener Polyäthylenkatheter in die A. carotis sinistra eingeführt. Der Katheter ist über einen Dreiweghahn an einen Druckwandler (Statham P 23 Db) angeschlossen und wird über eine Druckspülung (1 - 2 ml/h) offengehalten. Der Druckwandler ist an einer Meßbrücke (MA 88, Hellige Freiburg) angeschlossen. Die Eichung des Systems erfolgt mit einem Quecksilbermanometer (Druckeichgerät nach Prof. Gauer).

C. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wird aus der R - Zacke des EKG - Signals über einen Integrator (Meß- und Registriereinrichtung Mr - 76 t/4, Hellige Freiburg) angezeigt und aufgezeichnet. Der Meßbereich des Integrators wurde speziell dem hohen Herzfrequenzbereich der Ratte angepaßt. Die Herzfrequenz wird, zusammen mit den vorgenannten Meßgrößen, auf einem Mehrkanal-Kompensationsschreiber (Rikadenki KA 61, Hellige Freiburg) registriert.

D. Körperkerntemperatur

Die Körperkerntemperatur wird mit einem Rektalfühler in Verbindung mit einem Temperaturmeßgerät (Tastomed S,

Braun electronic) gemessen. Eine Infrarotheizung hält mit Hilfe eines Leistungsreglers die so gemessene Körperkern-temperatur auf $38^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ Celsius.

3. Versuchsablauf

Nach Applikation der Sauerstoffelektrode an einer Meßstelle in (Serie I) bzw. auf der Hirnrinde (Serie II), welche einen pO_2 von 25 - 30 Torr aufweist, wird 100%iger Sauerstoff für die Dauer von ca. 20 sec über die Trachealkanüle angeboten. Ein nach wenigen Sekunden erfolgter Anstieg des Gewebesauerstoffdruckes wird als weiteres Kriterium für die Eignung der Meßstelle gewertet, da dies über die intakte Perfusion des Meßareals Aufschluß gibt.

Unter stationären Meßbedingungen wird Ketamin in einer Dosis von 5 mg/kg KG innerhalb 1 min intravenös injiziert. Bei der Versuchsserie (I) wird Ketamin insgesamt viermal in Intervallen von 10 - 15 min mit der genannten Dosis gegeben. Bei der Versuchsserie (II) wird ca. 10 min nach der ersten Ketamingabe Dehydrobenzperidol mit einer einmaligen Dosis von 0,1 mg/kg KG intravenös injiziert. Anschließend wird bei dieser zweiten Serie in Abständen von jeweils ca. 10 min noch zweimal die gleiche Ketamindosis (5 mg/kg KG) sowie abschließend eine wesentlich höhere Dosis Ketamin (20 mg/kg KG) appliziert. Am Ende des Versuches wird die Sauerstoffelektrode nachgeëicht. Während des Versuches werden der Gewebesauerstoffdruck, der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz auf einem Kompensationsschreiber fortlaufend registriert. Die Körperkerntemperatur wird in Abständen

von ca. 5 min abgelesen. In der einen Serie (I) atmen die Versuchstiere spontan, in der anderen Serie (II) werden sie mit einer Atemfrequenz von 60 min^{-1} und einem Beatmungsdruck von 15 cm H_2O kontrolliert beatmet.

4. Auswertung

Für die Auswertung werden die Schreiberaufzeichnungen verwendet. Die unterschiedlichen Federabstände der verschiedenen Schreiberkanäle werden bei der zeitlichen Zuordnung der Meßgrößen berücksichtigt. Bei der Sauerstoffdruckmessung treten Abweichungen zwischen der Anfangs- und Endeichung von 5 - 10% auf. Diese werden durch lineare Interpolation zwischen der jeweiligen Anfangs- und Endeichung berücksichtigt. Gewebesauerstoffdruck, mittlerer arterieller Blutdruck und Herzfrequenz werden in Abständen von 1 min bestimmt. Bei der Serie (I) ist es notwendig, wegen des individuell recht unterschiedlichen Verlaufs nach jeder Ketamingabe Ausgangswert, Minimum, Maximum und Endwert bei den drei Meßgrößen zu bestimmen. Diese Meßwerte jeder Serie werden arithmetisch gemittelt, und die Standardabweichung der Einzelwerte und der Mittelwerte errechnet. Für die Berechnung wird ein elektronischer Tischrechner (HP 46, Fa. Hewlett Packard) benutzt. Eine weitergehende statistische Analyse erscheint wegen der großen Streuung der Meßwerte nicht sinnvoll.

III. Ergebnisse

1. Ketamin unter Spontanatmung (Serie I)

Unmittelbar nach der Gabe von Ketamin kommt es in dieser Serie zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Spontanatmung. Bei drei der insgesamt acht Versuchstiere tritt nach jeder Ketamingabe, bei zwei weiteren nach der ersten und zweiten Ketamingabe eine Apnoe auf. Diese Apnoe erfordert während 10 - 20 sec eine Handbeatmung mit Raumluft. Bei den übrigen drei Versuchstieren dieser Serie zeigen sich kurzdauernde Unregelmäßigkeiten der Atmung. Der Verlauf von Gewebesauerstoffpartialdruck, arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz in einem Einzelversuch dieser Serie ist in Abb. 4 wiedergegeben.

Vor Beginn der ersten Ketamingabe beträgt der Ausgangswert des Gewebesauerstoffpartialdruckes (Gewebe- pO_2) im Mittel ca. 26 Torr (Abb. 5, Tab. 1). Während der ersten Ketamingabe kommt es zu einem steilen Abfall des Gewebe- pO_2 , wobei dieser nach ca. 75 sec auf ein Minimum von 37% des Ausgangswertes abfällt. Diese Abnahme des Gewebe- pO_2 ist jeweils mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Beeinträchtigung der Spontanatmung verbunden. Es schließt sich ein langsamer, überschießender Anstieg des Gewebe- pO_2 an, wobei nach ca. 6 min ein Maximum erreicht wird. Dieses Maximum liegt ca. 16% über dem Ausgangswert. Während des nachfolgenden Abfalles stellt sich der Gewebe- pO_2 nach ca. 14 - 15 min auf 88% des Ausgangswertes ein.

Nach den drei folgenden Ketamingaben erfolgt ebenfalls eine deutliche Abnahme des Gewebe- pO_2 um jeweils ca. 50% gegen-

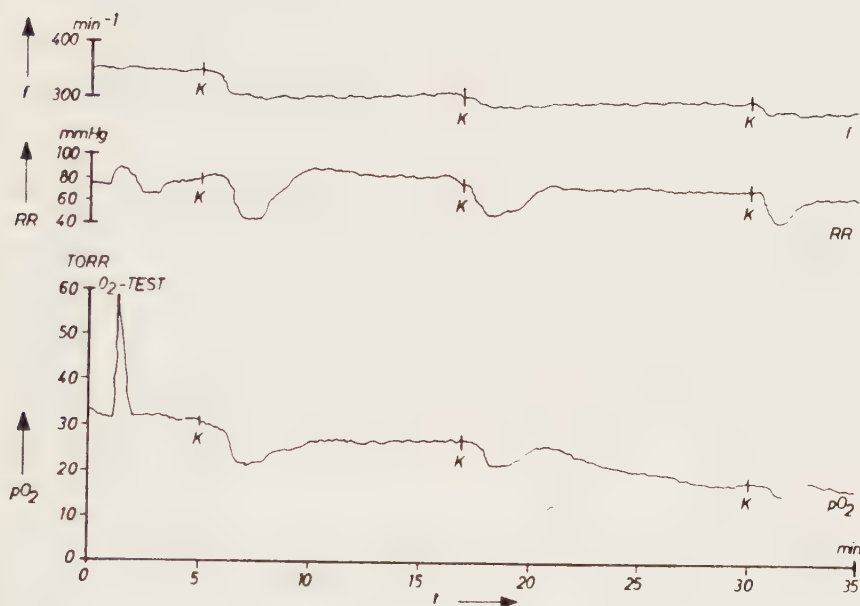


Abb. 4: Verlauf des Gewebe- pO_2 in der Hirnrinde der spontan-
 atmenden Ratten vor und nach Gabe von Ketamin (untere
 Kurve). Die Markierungen (K) bezeichnen den Beginn
 der einzelnen Ketamingaben (5 mg/kg KG i.v.). Die
 intakte Perfusion des Meßareals wird mittels Sauer-
 stoffatmung von ca. 20 sec geprüft ("O₂-Test").
 Die mittlere Kurve zeigt den Verlauf des mittleren
 arteriellen Blutdruckes. In der oberen Kurve ist
 die Herzfrequenz dargestellt.



Abb. 5: Verlauf des Gewebe- pO_2 in der Hirnrinde bei der spontanatmenden Ratte nach repetitiven Ketamininjektionen (K). Eingezeichnet sind die Mittelwerte und Standardabweichung der Einzelwerte der pO_2 -Ausgangswerte, -Minima-, -Maxima und -Steady-State-Werte nach jeder Ketamingabe.

über den zugehörigen Ausgangswerten. Ein Minimum des Gewebe- pO_2 wird wie bei der ersten Ketamingabe ca. 75 sec nach Injektionsbeginn erreicht. Der Abfall des Gewebe- pO_2 nach den repetitiven Ketamingaben ist jeweils mit einer Beeinträchtigung der Spontanatmung verbunden. Der anschließende Wiederanstieg des Gewebe- pO_2 zeigt bei allen drei Repetitivgaben ein nahezu gleichförmiges Verhalten. Nach ca. 4 - 5 min steigt der Gewebe- pO_2 bis zu einem Maximum an, das ca. 20 - 28% über den jeweiligen Ausgangswerten der Repetitivgaben liegt. Danach fällt der Gewebe- pO_2 geringfügig und langsam ab und bleibt nach ca. 13 - 14 min nur unwesentlich unter den jeweiligen Ausgangswerten.

Über den gesamten Versuchsverlauf ist eine durchschnittliche Abnahme des Gewebe- pO_2 von ca. 30% zu beobachten.

Der Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes ist in Abb. 6 sowie in Tab. 2 dargestellt. Der mittlere arterielle Blutdruck beträgt zu Versuchsbeginn durchschnittlich ca. 80 mm Hg. Schon wenige Sekunden nach Beginn der ersten Ketamingabe kommt es zu einem raschen Abfall des Blutdruckes, der nach ca. 1 min ein Minimum erreicht. Dieser Abfall ist bei allen Versuchstieren dieser Serie auch bei den repetitiven Ketamingaben zu beobachten. Das jeweilige Minimum des mittleren arteriellen Blutdruckes beträgt bei den beiden ersten Ketamingaben 1 min nach Injektionsbeginn ca. 54% der zugehörigen Ausgangswerte. Nach der dritten und vierten Ketamingabe kommt es ebenfalls zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes von jeweils ca. 40%. Der anschließende

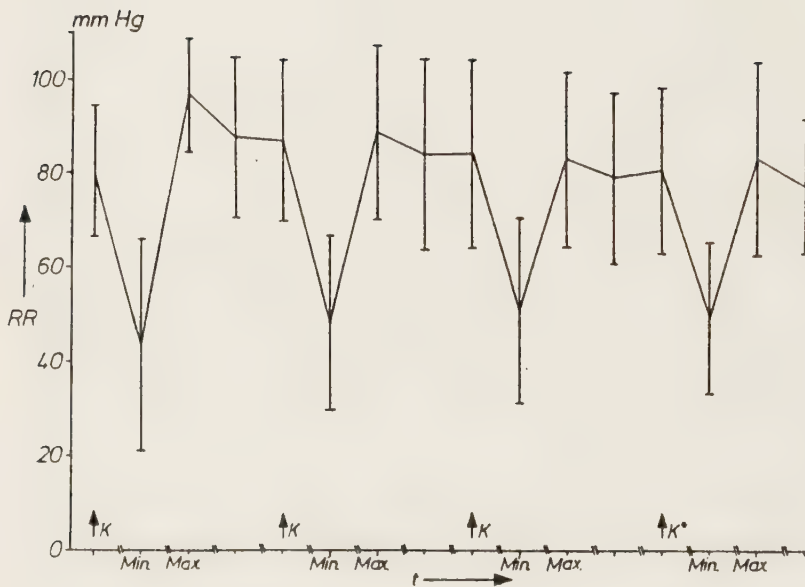


Abb. 6: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes (RR) nach repetitiven Ketamingaben bei der spontanatmenden Ratte.
(Darstellung entsprechend Abb. 5).

Wiederanstieg führt bei der ersten Ketamingabe zu einem überschießenden Anstieg von ca. 20% gegenüber dem Ausgangswert. Mit Ausnahme des Maximums nach der dritten Ketamingabe überschreiten die Blutdruckmaxima der repetitiven Ketamingaben geringfügig die jeweiligen Ausgangswerte. Nach Erreichen des Maximums bleibt der mittlere arterielle Blutdruck bei der ersten Ketamingabe um 14% gegenüber dem Ausgangswert erhöht, während er bei den drei repetitiven Ketamingaben wieder leicht abfällt und sich dann auf ca. 95% des jeweiligen Ausgangswertes einstellt.

Gegenüber dem Ausgangswert bei Versuchsbeginn ist die Abnahme des mittleren arteriellen Blutdruckes nur geringfügig.

Der Verlauf der Herzfrequenz ist dem des mittleren arteriellen Blutdruckes sehr ähnlich (siehe Abb. 7 und Tab. 3). Bei Versuchsbeginn beträgt die Herzfrequenz im Mittel ca. 323 min^{-1} . Nach jeder Ketamininjektion läßt sich eine deutliche Abnahme der Herzfrequenz beobachten. Der Frequenzabfall ist nach der ersten Ketamingabe mit ca. 25% am größten. Die drei folgenden Ketamingaben führen zu einer Abnahme um jeweils ca. 17% unter den zugehörigen Ausgangswert. Diese Minima werden ca. 1 - 2 min nach Injektionsbeginn erreicht. Daran schließt sich ein ca. 5 - 6 minütiger Wiederanstieg der Herzfrequenz an. Das entstehende Maximum steigt nur nach der ersten Ketamingabe geringfügig über den Ausgangswert an. Bei den repetitiven Gaben erreicht das jeweilige Maximum der Herzfrequenz nur ca. 97% des Ausgangswertes. Anschließend fällt die Herzfrequenz nur unwesentlich ab und stellt sich auf ein neues Niveau ein.

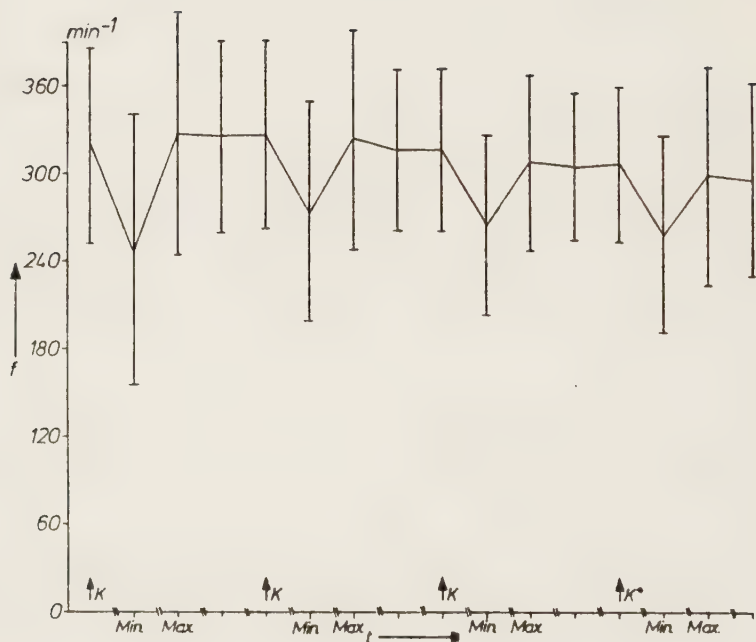


Abb. 7: Verlauf der Herzfrequenz (f) nach repetitiven Keta-
mingaben (K) bei der spontanatmenden Ratte.
(Darstellung entsprechend Abb. 5).

Über den gesamten Versuchsverlauf zeigt die Herzfrequenz eine leicht abfallende Tendenz (siehe auch Abb. 7 und Tab. 3). Die Herzfrequenz hat am Ende des Versuches um ca. 10% abgenommen.

2. Ketamin und Dehydrobenzperidol unter kontrollierter Beatmung (Serie II)

Der Verlauf des Gewebe- pO_2 , des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz nach intravenöser Gabe von Ketamin und Dehydrobenzperidol (DHB) ist in Abb. 8 für einen Versuch dieser Serie wiedergegeben.

Bei der Serie (II) liegt der Ausgangswert des Gewebe- pO_2 zu Beginn der Messung zwischen 27 und 28 Torr. In Abb. 9 und Tab. 4 ist der Verlauf des Gewebe- pO_2 dargestellt, wobei die pO_2 -Werte in den ersten 5 min nach jeder Gabe von Ketamin und DHB in einminütigen Abständen bestimmt werden. Nach intravenöser Gabe von Ketamin wird nach 1 min ein Minimum des Gewebe- pO_2 erreicht, welches ca. 2% unter dem Ausgangswert liegt. In der 2. min stellt sich der Gewebe- pO_2 wieder auf den Ausgangswert ein und bleibt bis zur 5. min nahezu konstant. Nach weiteren 5 min steigt der Gewebe- pO_2 um ca. 2% über den Ausgangswert an.

Die Gabe von DHB erfolgt ca. 10 min nach der ersten Ketamininjektion. DHB führt in den ersten 5 min nach der Injektion zu einem geringfügigen, kontinuierlichen Anstieg des mittleren Gewebe- pO_2 von ca. 3% mit einer deutlichen Zunahme der Streuung. Unmittelbar vor Applikation der zweiten Ketamingabe, die ca. 10 min nach der Gabe von DHB erfolgt, liegt der

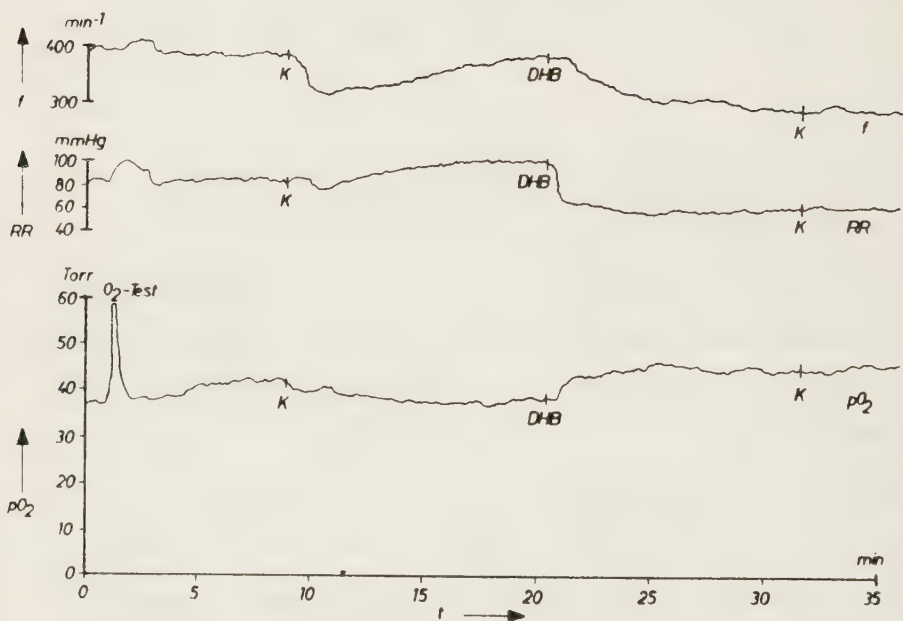


Abb. 8: Verlauf des Gewebe- pO_2 in der Hirnrinde bei beatmeten Ratten vor und nach Gabe von Ketamin (5 mg/kg KG i.v.), nach Gabe von DHB (0,1 mg/kg KG i.v.) und nach weiteren repetitiven Ketamingaben (untere Kurve). Die Markierungen (K) und (DHB) bezeichnen den Zeitpunkt der Gabe von Ketamin und DHB. Die mittlere Kurve zeigt den Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes, die obere Kurve den Verlauf der Herzfrequenz.

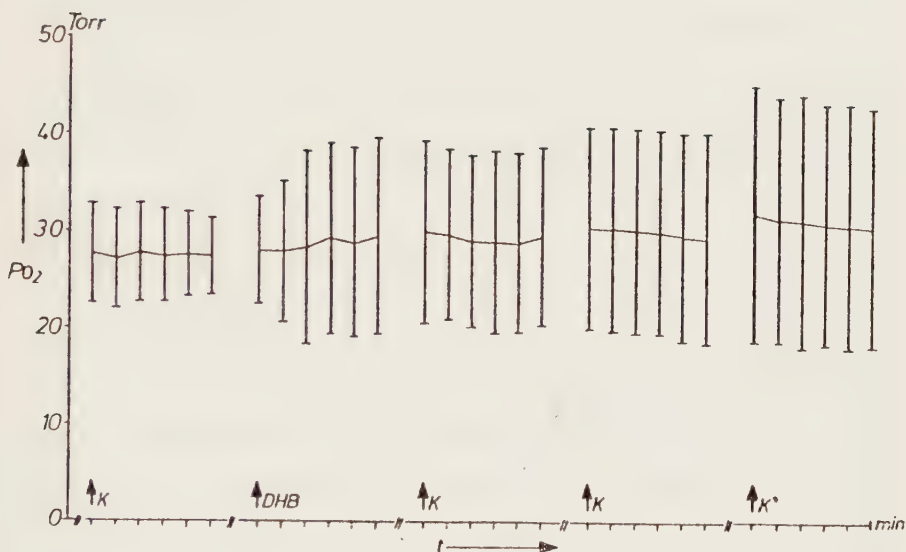


Abb. 9: Verlauf des Gewebe- pO_2 in der Hirnrinde bei beatmeten Ratten (Mittelwerte und Standardabweichung der Einzelwerte) vor und nach Gabe von Ketamin (K) und DHB sowie nach weiteren repetitiven Ketamingaben. Als letzte Ketamindosis (K^*) wurde das Vierfache der vorangehenden Repetitivdosis (5 mg/kg KG) gegeben.

Gewebe- pO_2 um 7% über dem zugehörigen Ausgangswert.

Nach der zweiten Ketamingabe kommt es zu einer gleichmäßigen und kontinuierlichen Abnahme des Gewebe- pO_2 . In der 4. min nach Injektionsbeginn erreicht der Gewebe- pO_2 ein Minimum mit ca. 4% unter dem zugehörigen Ausgangswert. Nach ca. 10 min stellt sich der Gewebe- pO_2 wieder nahezu auf dem Ausgangswert vor der zweiten Ketamingabe ein.

Auch die dritte Ketamininjektion führt zu einem geringen Abfall des Gewebe- pO_2 . Nach ca. 5 min erreicht der Gewebe- pO_2 ein Minimum von ca. 3% unter dem zugehörigen Ausgangswert. Anschließend steigt der Gewebe- pO_2 wieder an und bleibt um ca. 5% über dem Ausgangswert vor dieser Ketamingabe.

Nach der vierten Ketamininjektion, bei der das Vierfache der Einzeldosis gegeben wird, kommt es in den ersten 5 min ebenfalls zu einem geringen Abfall des Gewebe- pO_2 von ca. 3%. Danach bleibt der Gewebe- pO_2 nahezu unverändert, wobei die Streuung deutlich zunimmt.

Während des gesamten Versuchsverlaufes ist ein geringfügiger Anstieg des mittleren Gewebe- pO_2 bei deutlicher Zunahme der Streuung festzustellen.

Der Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes nach Gabe von Ketamin und DHB ist in Abb. 10 (obere Bildhälfte) und in Tab. 5 wiedergegeben. Der mittlere arterielle Blutdruck beträgt zu Versuchsbeginn ca. 80 mm Hg. Nach der ersten Ketamininjektion ist ein Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes um ca. 11% unter den Ausgangswert festzustellen. Ein Minimum wird in der 2. min nach der Injektion erreicht. Es folgt ein

rascher Wiederanstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes, dessen Maximum ca. 10 min nach der Ketamingabe um ca. 12% über dem Ausgangswert liegt.

Nach Applikation von DHB kommt es innerhalb der 1. min zu einem deutlichen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes von ca. 33%. Bis zur 5. min sinkt er auf ca. 59% des zugehörigen Ausgangswertes ab und bleibt im weiteren Verlauf auf diesem Niveau.

Nach der zweiten Ketamingabe zeigt sich bereits wenige Sekunden nach Beginn der Ketamingabe ein kurzzeitiger Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes. Ein Maximum von ca. 14% gegenüber dem zugehörigen Ausgangswert dieser Ketamingabe wird nach der 1. min erreicht. Danach fällt der Blutdruck nur geringfügig ab und bleibt anschließend nahezu konstant um ca. 8% erhöht.

Wenige Sekunden nach Beginn der dritten Ketamingabe erfolgt ebenfalls ein Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes, der nach 1 min ein Maximum erreicht. Die Zunahme beträgt ca. 5% gegenüber dem zugehörigen Ausgangswert. In der 2. min fällt der Blutdruck wieder geringfügig ab, liegt aber noch um 4% über dem Ausgangswert.

Nach der letzten Ketamininjektion (20 mg/kg KG) ist der Anstieg des arteriellen Blutdruckes mit einem Maximum von ca. 2% in der 1. min weniger ausgeprägt. Hierauf folgt ein Blutdruckabfall mit einem Minimum in der 3. min, das um ca. 10% unter dem Ausgangswert dieser Ketamingabe liegt. In der 5. min nach der letzten Ketamingabe ist der arterielle Blutdruck noch um ca. 6% gegenüber dem zugehörigen Ausgangswert erniedrigt

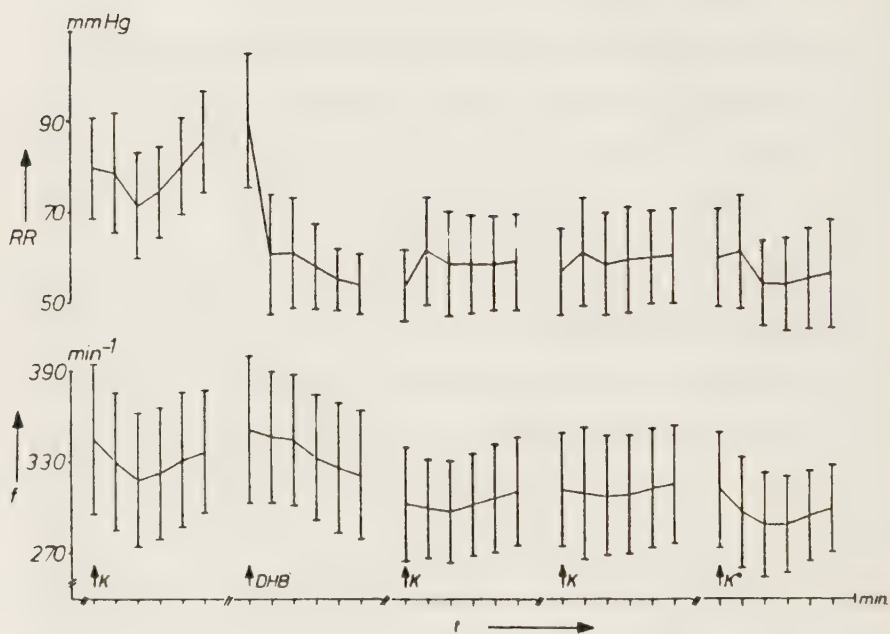


Abb. 10: Verlauf von mittlerem arteriellen Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (f) vor und nach Gabe von Ketamin und DHB.

(Darstellung entsprechend Abb. 9).

und bleibt in der Folge praktisch konstant.

Insgesamt ist nach dem durch DHB hervorgerufenen ca. 33%igen Blutdruckabfall eine gering ansteigende Tendenz nach den repetitiven Ketamingaben zu beobachten. Der arterielle Blutdruck bleibt jedoch im Bereich von 70 - 75% des anfänglichen Ausgangswertes.

Das Verhalten der Herzfrequenz ist in Abb. 10 (untere Bildhälfte) und in Tab. 6 dargestellt. Die mittlere Herzfrequenz beträgt bei Versuchsbeginn ca. 345 min^{-1} . Nach der ersten Ketamingabe kommt es in den ersten 2 min zu einer Abnahme der Herzfrequenz von ca. 8% gegenüber dem Ausgangswert. In der 3. min schließt sich ein kontinuierlicher Wiederanstieg an, wobei ca. 10 min nach Injektionsbeginn ein Maximum von ca. 2% über dem Ausgangswert erreicht wird.

Nach Applikation von DHB fällt die Herzfrequenz kontinuierlich ab. In den ersten 5 min beträgt die Abnahme ca. 9%, nach weiteren 5 min liegt die Herzfrequenz um ca. 14% unter dem zugehörigen Ausgangswert.

Nach der folgenden, zweiten Ketamingabe kommt es in den ersten 2 min zu einer geringfügigen Abnahme der Herzfrequenz von ca. 2%. In den folgenden 3 min steigt die Herzfrequenz auf einen nahezu konstanten Wert an, der ca. 3% über dem zugehörigen Ausgangswert liegt.

Einen ähnlichen Verlauf zeigt die Herzfrequenz nach der dritten Ketamingabe. In den ersten 2 min ist ein geringfügiger Frequenzabfall von ca. 1% festzustellen. Anschließend steigt die Herzfrequenz wieder an und bleibt dann praktisch auf dem Ausgangsniveau dieser Ketamingabe.

Die vierte Ketamininjektion (20 mg/kg KG) führt in den ersten 2 min zu einem Abfall der Herzfrequenz von ca. 8%. Mit Beginn der 3. min erfolgt ein Wiederanstieg der Herzfrequenz, die bei Versuchsende nahezu konstant um ca. 4% unter dem Ausgangswert dieser letzten Ketamingabe bleibt.

Die Abnahme der Herzfrequenz, verglichen mit dem anfänglichen Ausgangswert, beträgt ca. 14%.

IV. Diskussion

1. Methodenkritik

A. Basisnarkose

Die umfangreiche Präparation erfordert eine ausreichende und langdauernde Narkose. Ketamin als Monoanaesthetikum ermöglicht dies erst bei einer Dosierung von 40 mg/kg KG i.m. (WEISBROTH und FUDENS, 1972), wobei die Aufrechterhaltung der Narkose weitere Applikationen in Abständen von 15 - 20 min erforderlich macht. Aufgrund der Pharmakokinetik von Ketamin (WIEBER et al. 1975) wäre jedoch eine Untersuchung des Einflusses von Ketamingaben auf den Gewebe- pO_2 nach Beendigung der Präparation nicht möglich. Barbiturate werden häufig bei tierexperimentellen Untersuchungen als Anaesthetika verwendet. Vorversuche zu dieser Untersuchung zeigten jedoch, daß Pentobarbital-Natrium (40 mg/kg KG i.p.) einen sehr unterschiedlichen Wirkungseintritt und eine variable Narkosetiefe ergab.

Urethan bewirkt eine nicht selektive Dämpfung des ZNS bei minimaler Beeinflussung des Kreislaufes (HAUSCHILD, 1961; GOODMAN und GILMAN, 1975). So untersuchten JAMIESON und VAN DEN BRENK (1965) an Ratten sowohl im Gehirn als auch in anderen Organen den Gewebe- pO_2 unter normoxischen und hyperoxisch-hyperbaren Bedingungen in Urethannarkose (1,2 g/kg KG). OSTHEIMER et al. (1975) untersuchten den Einfluß von Fentanyl und Droperidol auf die linksventrikuläre Myokardfunktion an Hunden in Chloralose - Urethan - Narkose (60 mg/kg KG Chloralose und 0,6 g/kg KG Urethan).

Bei unseren Versuchen zeigt Urethan (1,5 g/kg KG i.p.) einen sofortigen Wirkungseintritt, so daß weitere Gaben von Urethan wegen dessen langer Wirkungsdauer nicht erforderlich sind und die Narkosetiefe während des Versuches praktisch konstant bleibt. Außerdem führt eine allgemeine zentrale Dämpfung zu einer besseren Darstellung (Demaskierung) der direkten Wirkung von Pharmaka an den verschiedenen Organen.

B. Sauerstoffpartialdruckmessung im Gewebe

Die Sauerstoffpartialdruckmessung mit Hilfe von Mikroelektroden zeigt, daß im Gewebe kein einheitlicher Sauerstoffpartialdruck vorliegt. Mißt man in einem Organ gleichzeitig mit möglichst vielen Elektroden, so kann man eine Häufigkeitsverteilung des Sauerstoffpartialdruckes ermitteln, wobei je nach Gewebeart, Gewebsdurchblutung und Gewebeatmung recht unterschiedliche Verteilungsmuster vorliegen. Ein Sauerstoffmangel des Gewebes zeigt sich hierbei in einer Verschiebung des Häufigkeitsmaximums zu niedrigeren Werten hin. In der Hirnrinde liegt unter normoxischen Bedingungen dieses Häufigkeitsmaximum zwischen 25 - 30 Torr (LÜBBERS, 1973). Da es technisch unmöglich ist, eine repräsentative Häufigkeitsverteilung des Sauerstoffpartialdruckes zu ermitteln, wurde unter Ausgangsbedingungen eine Gewebestelle aufgesucht, welche einen mittleren Sauerstoffpartialdruck des Hirnrindengewebes aufweist. Die Veränderung des so gemessenen Sauerstoffpartialdruckes werden als Änderungen der Sauerstoffversorgung des Gewebes interpretiert.

Zur Messung des Gewebe- pO_2 werden sowohl Stich- als auch Oberflächenmikroelektroden verwendet. Bei beiden Arten von Elektroden wird der polarographische Meßkreis über das Gewebe geschlossen. Die Beschichtung bzw. Bespannung der Edelmetallkathoden (Gold bzw. Platin) wird so gewählt, daß unter Eichbedingungen eine konvektionsbedingte Änderung des Eichsignals von 15% nicht überschritten wird. Bezüglich der übrigen Elektrodeneigenschaften sei auf die Arbeit von KRELL (1972) verwiesen.

2. Ketamin unter Spontanatmung (Serie I)

Bei dieser Serie fällt eine deutliche Beeinträchtigung der Spontanatmung durch Ketamin auf. Neben Atemunregelmäßigkeiten treten apnoische Phasen auf, die eine vorübergehende Beatmung erforderlich machen. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zeigen insgesamt unterschiedliche, teilweise gegensätzliche Wirkungen von Ketamin auf die Spontanatmung.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Ketamin mit und ohne Basisnarkose zeigen bei relativ hoher Ketamindosierung (22 - 60 mg/kg KG i.m.) meist eine mehr oder weniger ausgeprägte Atemdepression (WEISBROTH und FUDENS 1972, WONG und JENKINS 1974). Diese hohen Dosierungen sind zur Durchführung operativer Eingriffe mit Hilfe von Ketamin als Monoanaesthetikum erforderlich. YOUTH et al. (1973) beschreiben bei Untersuchungen an der Ratte Atemstillstände nach Ketamin, wobei sie diese auf eine idiosynkratische Reaktion der Ratte gegenüber Ketamin in Verbindung mit Nembutal zurückführen.

Bei niedrigen Dosierungen von Ketamin (2 - 10 mg/kg KG i.v. bzw. i.m.) zeigen sich recht unterschiedliche Wirkungen auf die Spontanatmung. So finden POPOVIC et al. (1972) bei Rhesusaffen keine Veränderung der Atemfrequenz. Bei Hunden beobachten KELLY et al. (1971) einen Anstieg der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens. Bei klinischen Untersuchungen wird vereinzelt eine geringe Atemdepression nach intravenöser Ketamingabe gesehen (DOMINO et al. 1965, LANGREHR et al. 1967, PODLESCH und ZINDLER 1967, PODLESCH 1969, ZSIGMOND et al. 1976). Wird aber die gleiche Dosis intramuskulär gegeben, so findet keine Beeinträchtigung der Spontanatmung statt (IWATSUKI et al. 1967). Die Beeinflussung der Spontanatmung durch Ketamin ist bislang nicht eindeutig geklärt. Diskutiert wird u.a. eine Beeinträchtigung der medullären Chemorezeptoren (KELLY 1971).

Der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz fallen nach jeder Ketamingabe abrupt und stark ab, erreichen jedoch innerhalb von wenigen Minuten wieder den Ausgangswert. Der Ausgangswert des mittleren arteriellen Blutdruckes liegt ca. 10 - 20 mm Hg niedriger als bei Untersuchungen anderer Autoren, die mit unterschiedlichen Narkotika und Rattenstämmen gearbeitet haben (KALLSKOG et al. 1972, BUNAG et al. 1976, HALLBÄCK et al. 1977 u.a.).

Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Ketamin auf das cardiovasculäre System zeigen zum Teil gegensätzliche Effekte. Beim Menschen werden deutliche Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege beschrieben

(IWATSUKI et al. 1967, LANGREHR et al. 1967, PODLESCH und ZINDLER 1967, CLARKE et al. 1970, SADOVE et al. 1971, 1971a, BECSEY et al. 1972, KAPFERER 1973, NIEDERMEIER et al. 1973). Tierexperimentelle Untersuchungen ergeben teils gleichartige Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz (TRABER et al. 1968, 1970, PETER et al. 1973, YOUTH et al. 1973, WILSON et al. 1974, WONG und JENKINS 1974, 1975), teils aber auch deutliche Abfälle von Blutdruck und Herzfrequenz (KREUSCHER und GROTE 1967, POPOVIC et al. 1972, FESSI-ALEMANY et al. 1973, TREESE et al. 1973, CLAR et al. 1974, ERDMANN und KUNKE 1974, CLANACHAN et al. 1976). In Übereinstimmung mit unseren Befunden beobachten TREESE et al. (1973) bei Katzen nach intravenöser Ketamingabe einen sehr ausgeprägten Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz mit nachfolgendem Anstieg bis zum Ausgangswert. Als Ursachen für die möglichen Veränderungen des arteriellen Blutdruckes werden eine direkte myokardiale Depression (KREUSCHER und GAUCH 1967, TRABER et al. 1968, 1970, KREBS und KERSTING 1972, FISCHER 1973, TREESE et al. 1973, PATSCHKE et al. 1975, SINGBARTL et al. 1975, 1976), eine Stimulation von adrenergen α - Rezeptoren (ILETT et al. 1966, PETER et al. 1973) und ein sympathicotroper, cocainähnlicher Effekt als Folge einer vermehrten, reizbedingten Noradrenalinfreisetzung sowie einer verminderten Elimination exogenen Noradrenalins (MONTEL et al. 1973) diskutiert. Die Abnahme des arteriellen Blutdruckes wird hauptsächlich auf eine direkte negativ inotrope Wirkung des Ketamins zurückgeführt (TRABER et al. 1968, FISCHER 1973, TREESE et al. 1973, PATSCHKE et al. 1975, SINGBARTL et al. 1975, 1976). Gleichzeitig wird eine indirekte Wirkung über das

Zentralnervensystem für den negativ chronotropen Effekt verantwortlich gemacht (TREESE et al. 1973). Ferner diskutieren IVANKOVICH et al. (1974) eine indirekte, über das Zentralnervensystem ausgelöste kardiostimulierende Wirkung von Ketamin als Ursache für Blutdruckanstiege.

Der Gewebe- pO_2 fällt unmittelbar nach jeder Ketamingabe stark ab, wobei dieser Abfall und auch der Wiederanstieg gleichsinnig mit dem Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes sind. Bei den Versuchstieren, bei denen eine apnoische Phase nach Ketamin auftritt, beginnt der Blutdruckabfall mit dem Sistieren der Spontanatmung. Ob der Blutdruckabfall kausal mit der Apnoe zusammenhängt, kann aus den Meßergebnissen nicht abgeleitet werden.

Eine Erklärung für das gleichsinnige Verhalten von Gewebe- pO_2 und mittlerem arteriellen Blutdruck kann möglicherweise darin gesehen werden, daß schnelle Änderungen des Blutdruckes immer zu gleichsinnigen Änderungen der Gewebepfusion und damit der Sauerstoffversorgung führen. Die Autoregulation der Hirndurchblutung kann nämlich bei raschen Änderungen des arteriellen Blutdruckes nicht wirksam werden (NOELL und SCHNEIDER 1944, SCHNEIDER 1963, HARPER 1965).

Bezüglich der Hirndurchblutung zeigen klinische Untersuchungen von HERRSCHAFT und SCHMIDT (1973) bei intravenöser Ketamingabe (2 mg/kg KG) eine Abnahme der Hirndurchblutung. Hierbei steigt der mittlere arterielle Blutdruck geringfügig an. DAWSON et al. (1971) finden an Hunden bei nahezu unverändertem mittleren arteriellen Blutdruck eine Steigerung

der Hirndurchblutung durch Ketamin. SARI et al. (1972) und TAKESHITA et al. (1972) beschreiben eine vasodilatatorische Wirkung von Ketamin auf die Hirngefäße, wobei SARI et al. (1972) gleichzeitig einen Anstieg des arteriellen Blutdruckes und des Hirndruckes feststellen. Die teilweise divergierenden Ergebnisse bezüglich der Ketaminwirkung auf die Hirndurchblutung sind möglicherweise auf die verschiedenen Tierspezies und auf methodische Unterschiede zurückzuführen.

ERDMANN und KUNKE (1974) untersuchen ebenfalls mit Hilfe von Sauerstoffmikroelektroden den Einfluß von Anaesthetika auf den Gewebe- pO_2 unter kontrollierter Beatmung. Ketamin (50 mg/kg KG i.v.) führt zu einem ca. einminütigen starken Abfall des Blutdruckes und gleichzeitig zu einer gleichsinnigen Veränderung des Gewebe- pO_2 . Obwohl hierbei erheblich niedrigere Ausgangswerte des Gewebe- pO_2 bei hoher Ketamindosierung vorliegen, entsprechen die Ergebnisse bezüglich des prozentualen Abfalles des Gewebe- pO_2 unseren Befunden. Auch bei diesen Untersuchungen scheint demnach der Gewebe- pO_2 in der Hirnrinde im wesentlichen vom systemischen Blutdruck beeinflußt zu werden.

3. Ketamin und Dehydrobenzperidol unter kontrollierter Beatmung (Serie II)

Unter der Bedingung der kontrollierten Beatmung sind Atemstörungen durch Ketamin (DOMINO et al. 1965, IWATSUKI et al. 1967, LANGREHR et al. 1967, PODLESCH und ZINDLER 1967, PODLESCH 1969, WEISBROTH und FUDENS 1972, YOUTH et al. 1973, WONG und JENKINS 1974, ZSIGMOND et al. 1976) und durch DHB (JANSSEN et al. 1963, CORSSSEN et al. 1964, YELNOSKY et al. 1964) ausgeschaltet.

Nach der ersten Ketamingabe, also vor Applikation von DHB, fällt unter kontrollierter Beatmung der mittlere arterielle Blutdruck langsamer und weniger ausgeprägt als in der Serie I ab. Auch hier dürfte der Blutdruckabfall nach Ketamin auf die negativ inotrope Wirkung von Ketamin zurückzuführen sein (KREBS und KERSTING 1972, FISCHER 1973, TREESE et al. 1973, SINGBARTL et al. 1975, 1976). Für den gegenüber in Serie I weniger ausgeprägten Blutdruckabfall dürfte vor allem die Ausschaltung Ketamin bedingter Atemstörungen infolge der kontrollierten Beatmung verantwortlich sein. Anschließend kommt es zu einem überschießenden Wiederanstieg des Blutdruckes. SINGBARTL et al. (1975) beschreiben ein biphasisches Verhalten des Blutdruckes, wobei nach einer initial kardio-depressiven Wirkung eine möglicherweise zentral ausgelöste Herz-Kreislauf-Stimulation auftritt (IVANKOVICH et al. 1974).

Für den nach intravenöser Gabe von DHB auftretenden Abfall des Blutdruckes werden eine zentrale Sympathikuskämpfung (TAUBERGER et al. 1975), eine adrenerge Blockade sowie eine kurzdauernde, direkte Wirkung auf das periphere Gefäßsystem durch DHB diskutiert (SCHAPER et al. 1963, CORSSSEN und DOMINO 1964, YELNOSKY et al. 1964, BUHR und HENSCHHEL 1966, GEMPERLE 1966, WHITWAM und RUSSELL 1971). OSTHEIMER et al. (1975) finden an Hunden in Chloralose-Urethan-Narkose auch eine geringe negativ inotrope Wirkung bei einer hohen Dosierung von DHB (1 mg/kg KG).

Dem Blutdruckabfall nach Ketamin, welcher in Serie I generell und in Serie II nur nach der ersten Ketamingabe auftritt, steht in Serie II nach Gabe von DHB jeweils nach Ketamin ein kurzzeitiger Anstieg des arteriellen Blutdruckes gegenüber. Neben der adrenergen Blockade durch DHB wird eine reflektorisch bedingte Verminderung der Barorezeptorenaktivität und somit eine Zunahme der Myokardkontraktilität bei erniedrigtem Blutdruck diskutiert (SCHAPER et al. 1963, YELNOSKY et al. 1964, BUHR und HENSCHHEL 1966). Dieser Regulationsmechanismus würde dem für Ketamin gefundenen, negativ inotropen Effekt entgegenwirken und den beobachteten, kurzzeitigen Blutdruckanstieg erklären. Der Blutdruckabfall bei einer höheren Dosis von Ketamin in dieser Serie könnte durch ein Überwiegen der negativ inotropen Wirkung von Ketamin bedingt sein.

Die Veränderungen der Herzfrequenz sind bei der ersten wie auch bei den repetitiven Ketamingaben der Serie II weniger ausgeprägt als in Serie I. Die negativ chronotrope Wirkung von Ketamin tritt nach der ersten Ketamingabe am deutlichsten hervor und kann mit einer Dämpfung medullärer und supra-medullärer zentralnervöser Strukturen der Formatio reticularis erklärt werden (SCHOMBURG 1971, TREESE et al. 1973).

Nach DHB kommt es zu einem monotonen Abfall der Herzfrequenz bis zu einem stationären Wert. Ähnliche Ergebnisse werden von NIEDERMEIER et al. (1973) berichtet. Bei den repetitiven Ketamingaben nach DHB ist die negativ chronotrope Wirkung von

Ketamin kaum noch nachweisbar. Auch WILSON et al. (1974) finden eine Abschwächung der chronotropen Ketaminwirkung nach DHB.

Der Gewebe- pO_2 ändert sich unter kontrollierter Beatmung nach Ketamin praktisch nicht. Dies korrespondiert zu dem sehr allmählich und gegenüber der Serie I wesentlich geringeren Abfall des arteriellen Blutdruckes, so daß möglicherweise die Autoregulation der Hirndurchblutung einen Abfall der Gewebsperfusion auffängt. Nach Gabe von DHB steigt trotz eines ca. 30%-igen Blutdruckabfalles der Gewebe- pO_2 leicht an. Eine Erklärung für diesen bemerkenswerten Effekt ist einerseits in der Tatsache zu sehen, daß unter DHB die Autoregulation aufrechterhalten bleibt (PICHLMAYR et al. 1973) und eine weitere Reduktion des Stoffwechsels (PICHLMAYR et al. 1973) und somit der Gewebeatmung unter DHB (HENSCHEL und SCHÜTZ, 1966, GEMPERLE 1966a, PICHLMAYR et al. 1969) eintritt. Nach repetitiven Gaben von Ketamin unter DHB steigt der Gewebe- pO_2 im Gegensatz zu dessen Verlauf in Serie I im Mittel geringfügig an. Der Befund ist jedoch nicht signifikant. Ketamin allein steigert als Folge einer allgemeinen Erregung des ZNS (KAYAMA und IWAMA 1972, WINTERS 1972, WONG und JENKINS 1974) den cerebralen Sauerstoffverbrauch und führt dadurch zu einer vermehrten Hirndurchblutung (DAWSON et al. 1971, SARI et al. 1972, TAKESHITA et al. 1972). DHB scheint diesen Effekt aufgrund seiner zentraldämpfenden Wirkung völlig zu kompensieren.

V. Zusammenfassung

Ziel dieser Untersuchung ist es, die Wirkung von Ketamin und von Dehydrobenzperidol auf die Sauerstoffversorgung des Hirngewebes tierexperimentell zu prüfen. Der lokale Sauerstoffdruck dient hierbei als Maß für die Sauerstoffversorgung des Gewebes. Die Untersuchungen werden an männlichen Albino - Ratten vorgenommen.

Es werden zwei verschiedene Versuchsserien durchgeführt. In Serie I ($n = 8$) werden die Versuchstiere der Spontanatmung überlassen, während in Serie II ($n = 15$) eine kontrollierte Beatmung erfolgt. Die Präparation und die Untersuchung werden in einer Urethan - Narkose durchgeführt. Die Gewebe - Sauerstoffmessung wird mit Hilfe von Goldnadelelektroden sowie Platinoberflächenelektroden nach dem polarographischen Meßprinzip in der Hirnrinde bzw. auf der Hirnrindenoberfläche vorgenommen. Gewebe- pO_2 , arterieller Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich auf einem Mehr - Kanal - Kompensationsschreiber registriert. Ketamin und Dehydrobenzperidol werden intravenös appliziert.

In Serie I (Spontanatmung) führt die mehrmalige Gabe von Ketamin (5 mg/kg KG) jeweils zu einer starken Beeinträchtigung der Spontanatmung und zu einem raschen und starken Abfall von Gewebe- pO_2 , arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz. Es folgt ein allmählicher Wiederanstieg dieser Größen. In Serie II (kontrollierte Beatmung) ist der

Verlauf des Gewebe- pO_2 unauffällig und wird durch Ketamin und Dehydrobenzperidol nur geringfügig beeinflusst. Bei kontrollierter Beatmung wird der Blutdruckabfall nach Ketamin wesentlich gemindert. Dehydrobenzperidol führt zu einem deutlichen und über die Versuchsdauer anhaltenden Abfall des arteriellen Blutdruckes und einer geringen Abnahme der Herzfrequenz. Bei den repetitiven Ketamingaben nach der einmaligen Gabe von Dehydrobenzperidol werden im Gegensatz zu Serie I kurzzeitige Anstiege des arteriellen Blutdruckes bei geringer Abnahme der Herzfrequenz beobachtet.

Der starke Abfall des Gewebe- pO_2 in Serie I durch Ketamin ist Folge einer erheblichen Beeinträchtigung der Spontanatmung sowie eines damit möglicherweise kausal verknüpften, abrupten und starken Abfalles des arteriellen Blutdruckes. Auch kann der durch Ketamin gesteigerte, cerebrale Sauerstoffverbrauch den beobachteten Abfall des Gewebe- pO_2 mitbeeinflussen.

Der nahezu konstante Verlauf des Gewebe- pO_2 in Serie II, welcher eine leicht ansteigende Tendenz aufweist, erklärt sich einerseits durch die Ausschaltung Ketamin bedingter Atemstörungen, andererseits durch das Ausbleiben eines drastischen Blutdruckabfalles nach Ketamin. Dies ist umso bemerkenswerter, als der arterielle Blutdruck nach der Gabe von Dehydrobenzperidol um ca. 30% dauerhaft gesenkt wird. Eine Erklärung hierfür liegt einmal in der Autoregulation der Hirndurchblutung, welche unter Dehydrobenzperidol erhalten bleibt, sowie in der Senkung des cerebralen Stoffwechsels, der unter Ketamin allein eher gesteigert ist.

VI. Schlußfolgerungen

Die Untersuchungen zeigen, daß Ketamin bei Ratten in Urethan-Narkose zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Spontanatmung mit apnoischen Phasen führt. Dadurch kommt es zu einem besonders ausgeprägten Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes und zu einem entsprechenden Abfall des Gewebe- pO_2 in der Hirnrinde.

Bei kontrollierter Beatmung wird der Blutdruckabfall nach Ketamin wesentlich vermindert. Der nach Ketamin unter Spontanatmung beobachtete starke Abfall des arteriellen Blutdruckes tritt nach vorheriger Gabe von Dehydrobenzperidol und kontrollierter Beatmung nicht auf. Dehydrobenzperidol bewirkt trotz eines starken Abfalles des arteriellen Blutdruckes keinen Abfall des Gewebe- pO_2 in der Hirnrinde. Eine Erklärung hierfür ist die Erhaltung der Autoregulation der Hirndurchblutung und die Verminderung des cerebralen Sauerstoffverbrauches nach Dehydrobenzperidol.

Tab. 1: Gewebe- pO_2 (Torr) der Hirnrinde nach intravenöser
Gabe von Ketamin (5 mg/kg KG).

n = 8 (Serie I)

1. Ketamingabe	$\bar{x}$	s	s_m	$\sum x$	$\sum x^2$
Ausgangswert	25,9	5,9	2,1	207,5	5625,95
Minimum	9,6	7,7	2,7	77,0	1151,80
Maximum	30,0	8,0	2,8	239,7	7630,55
2. Ketamingabe					
Ausgangswert	22,7	9,0	3,2	181,9	4699,13
Minimum	11,0	9,6	3,4	88,2	1617,14
Maximum	28,4	13,2	4,7	226,9	7648,43
3. Ketamingabe					
Ausgangswert	21,5	9,7	3,4	171,6	4339,86
Minimum	10,5	10,2	3,6	84,3	1621,79
Maximum	27,6	12,5	4,4	221,1	7202,53
4. Ketamingabe					
Ausgangswert	18,8	5,9	2,1	150,1	3061,95
Minimum	8,7	6,9	2,4	69,7	936,63
Maximum	22,2	11,1	3,9	177,7	4812,13
Endwert	18,3	6,8	2,4	146,5	3004,11

Tab. 2: Mittlerer, arterieller Blutdruck (mm Hg) nach
intravenöser Gabe von Ketamin (5 mg/kg KG).

n = 8 (Serie I)

1. Ketamingabe	$\bar{x}$	s	s_m	$\sum x$	$\sum x^2$
Ausgangswert	80,1	14,0	5,0	641	52735
Minimum	43,3	22,8	8,1	346	18600
Maximum	96,6	11,7	4,1	773	75651

2. Ketamingabe

Ausgangswert	86,8	17,3	6,1	694	62300
Minimum	47,8	18,5	6,5	382	20624
Maximum	88,5	18,6	6,6	708	65072

3. Ketamingabe

Ausgangswert	83,8	20,0	7,1	670	58906
Minimum	50,8	19,9	7,0	406	23376
Maximum	82,8	18,5	6,6	662	57184

4. Ketamingabe

Ausgangswert	80,4	17,2	6,1	643	53761
Minimum	48,9	16,0	5,7	391	20911
Maximum	82,9	20,2	7,1	663	57793
Endwert	77,0	14,0	4,9	616	48802

Tab. 3: Herzfrequenz (min^{-1}) nach intravenöser Gabe von
Ketamin (5 mg/kg KG)
n = 8 (Serie I)

1. Ketamingabe	$\bar{x}$	s	s_m	$\sum x$	$\sum x^2$
Ausgangswert	323,5	71,4	25,2	2588	872910
Minimum	247,3	94,1	33,2	1978	551024
Maximum	327,0	83,1	29,4	2616	903768
2. Ketamingabe					
Ausgangswert	326,8	64,1	22,7	2614	882924
Minimum	271,1	75,6	26,7	2169	628071
Maximum	323,4	75,2	26,6	2587	876099
3. Ketamingabe					
Ausgangswert	314,1	55,9	19,8	2513	811259
Minimum	262,0	62,4	22,0	2096	576390
Maximum	306,6	60,2	21,3	2453	777515
4. Ketamingabe					
Ausgangswert	305,1	53,3	18,8	2441	764697
Minimum	255,6	68,0	24,0	2045	555147
Maximum	296,9	74,9	26,5	2375	744387
Endwert	294,4	66,2	23,4	2355	723925

Tab. 4: Gewebe- pO_2 (Torr) nach intravenöser Gabe von
Ketamin und Dehydrobenzperidol.

$n = 15$ (Serie II)

	min	$\bar{x}$	s	s_m	$\sum x$	$\sum x^2$
1. Ketamingabe	0	27,7	5,2	1,4	415,3	11878,95
	1	27,1	5,1	1,3	407,6	11440,94
	2	27,8	5,4	1,4	417,4	12021,08
	3	27,4	4,9	1,3	411,6	11629,04
	4	27,7	4,4	1,1	415,9	11806,51
	5	27,6	4,1	1,1	413,2	11620,10
Dehydrobenzperidol		28,2	5,7	1,5	422,6	12359,38
	1	28,1	7,5	1,9	421,5	12627,63
	2	28,6	10,3	2,7	428,2	13698,44
	3	29,6	9,9	2,6	443,3	14458,91
	4	28,9	9,9	2,6	433,8	13922,34
	5	29,6	10,1	2,6	444,5	14596,55
2. Ketamingabe	0	30,2	9,5	2,5	452,4	14907,78
	1	29,8	8,8	2,3	446,3	14354,05
	2	29,2	8,9	2,3	437,9	13887,67
	3	29,2	9,4	2,4	437,8	14000,86
	4	29,0	9,4	2,4	434,8	13839,02
	5	29,6	9,4	2,4	444,2	14377,56

Tab. 4 (Fortsetzung):

	min	$\bar{x}$	s	s_m	$\sum x$	$\sum x^2$
3. Ketamingabe	0	30,6	10,6	2,7	458,3	15569,03
	1	30,5	10,6	2,8	457,6	15546,26
	2	30,4	10,7	2,8	455,4	15422,30
	3	30,2	10,8	2,8	453,2	15314,30
	4	29,8	10,9	2,8	446,6	14946,58
	5	29,5	10,9	2,8	442,9	14752,23
4. Ketamingabe	0	32,2	13,4	3,5	482,3	18019,03
	1	31,5	12,9	3,3	472,9	17223,31
	2	31,3	12,9	3,3	470,1	17076,89
	3	31,1	12,6	3,3	465,7	16679,15
	4	30,9	12,7	3,3	463,4	16569,84
	5	30,6	12,5	3,2	459,5	16278,33

Tab. 5: Mittlerer, arterieller Blutdruck (mm Hg) nach intra-
venöser Gabe von Ketamin und Dehydrobenzperidol.

n = 15 (Serie II)

	min	$\bar{x}$	σ	σ_m	$\sum x$	$\sum x^2$
1. Ketamingabe	0	79,9	11,1	2,9	1199	97557
	1	78,8	13,3	3,4	1182	95598
	2	71,3	11,7	3,0	1070	78236
	3	74,7	10,1	2,6	1121	85211
	4	80,2	10,6	2,7	1203	98053
	5	85,8	11,4	2,9	1287	112233
Dehydrobenzperidol	0	90,5	14,6	3,8	1357	125737
	1	60,8	13,2	3,4	912	57902
	2	61,1	12,1	3,1	916	57970
	3	58,1	9,4	2,4	871	51823
	4	55,4	6,7	1,7	831	46667
	5	54,2	6,7	1,7	813	44701
2. Ketamingabe	0	53,4	7,9	2,1	801	43651
	1	61,7	12,2	3,2	925	59125
	2	58,6	11,6	3,0	879	53389
	3	58,4	10,7	2,8	876	52764
	4	58,6	10,5	2,7	879	53059
	5	58,7	10,5	2,7	880	53182

Tab. 5 (Fortsetzung):

	min	$\bar{x}$	σ	σ_m	$\sum x$	$\sum x^2$
3. Ketamingabe	0	57,9	9,5	2,5	868	51496
	1	61,1	11,9	3,1	917	58045
	2	58,5	11,4	2,9	877	53089
	3	59,5	11,6	3,0	892	54926
	4	59,8	10,2	2,6	897	55087
	5	60,3	10,6	2,7	904	56056
4. Ketamingabe	0	59,9	10,9	2,8	898	55412
	1	61,1	12,3	3,2	917	58191
	2	54,1	9,2	2,4	811	45043
	3	53,9	10,2	2,6	808	44976
	4	55,1	10,9	2,8	826	47154
	5	56,1	11,9	3,1	841	49129

Tab. 6: Herzfrequenz (min^{-1}) nach intravenöser Gabe von
Ketamin und Dehydrobenzperidol.

n = 15 (Serie II)

	min	$\bar{x}$	σ	σ_m	$\sum x$	$\sum x^2$
1. Ketamingabe	0	345,3	49,7	12,8	5179	1822679
	1	330,5	45,9	11,9	4957	1667605
	2	318,5	42,5	11,0	4777	1546579
	3	323,3	42,4	11,0	4850	1593378
	4	331,8	44,1	11,4	4977	1678561
	5	337,0	40,0	10,3	5055	1725973
Dehydrobenzperidol	0	352,0	49,0	12,7	5280	1892188
	1	347,3	44,2	11,4	5210	1836994
	2	345,1	43,4	11,2	5176	1812448
	3	333,5	41,8	10,8	5002	1692474
	4	326,7	42,3	10,9	4901	1626369
	5	321,9	42,3	10,9	4828	1578958
2. Ketamingabe	0	303,7	36,9	9,5	4555	1402269
	1	300,1	32,5	8,4	4501	1365371
	2	298,6	34,2	8,8	4479	1353758
	3	302,9	34,3	8,9	4544	1393026
	4	306,7	36,1	9,3	4600	1428886
	5	311,3	36,5	9,6	4669	1471975

Tab. 6 (Fortsetzung):

	min	$\bar{x}$	δ	δ_m	Σx	Σx^2
3. Ketamingabe	0	312,1	37,4	9,7	4681	1480319
	1	310,7	44,5	11,5	4661	1475997
	2	308,5	39,8	10,3	4627	1449479
	3	309,5	39,2	10,1	4643	1458657
	4	313,5	39,1	10,1	4703	1495983
	5	315,9	38,3	9,9	4738	1517096
4. Ketamingabe	0	313,7	36,0	9,3	4705	1493989
	1	297,7	36,6	9,5	4465	1347829
	2	288,9	35,7	9,2	4334	1270118
	3	289,3	31,0	8,0	4339	1268575
	4	295,1	29,7	7,6	4427	1318791
	5	299,3	28,6	7,4	4489	1354871

Literaturverzeichnis

- BECSEY, L. Reduction of the psychotomimetic and circulatory side-effects of ketamine by droperidol.
- MALAMED, S.
- RADNAY, P.
- FOLDES, F.F. Anesthesiol. 37, 536-542 (1972)
- BICHER, H.I. Autoregulation of oxygen supply to micro-
- BRULEY, D.F. areas of brain tissue under hypoxic and
- RENEAU, D.D. hyperbaric conditions.
- KNISELY, M.H. Bibl. anat., 11, 526-531 (Karger, Basel 1973)
- BOVILL, J.G. Clinical studies of induction agents
- CLARKE, S.J. XXXVIII: effect of premedicants and supplements on ketamine anaesthesia.
- DUNDEE, J.W. Brit. J. Anaesth. 43, 600-608 (1971)
- et al.
- BUHR, G. und Kreislaufuntersuchungen während der Neuro-
- HENSCHEL, W.F. leptoanalgesie.
- In: Die Neuroleptoanalgesie, Henschel, W.F. (Ed.)
- Anaesthesiologie und Wiederbelebung 9
- 53-61, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1966)
- BUNAG, R.D. Sustained pressure responsiveness to
- BELEY, E. prolonged hypothalamic stimulation
- MONTELLO, M. in awake rats.
- Am. J. Physiol. 6, 1708-1715 (1976)
- CATER, D.B. und Microelectrodes and electrodes used in
- SILVER, J.A. biology.
- In: Reference Electrodes, Eds. D.J.G. Ives and J.G. Janz, New York: Academic Press 464-523, (1961)

- DAVIES, P.W. Microelectrodes for measuring local
BRINK Jr., F. oxygen tension in animal tissues.
Rev. Sci. Instr., 13, 524 (1942)
- DAWSON, B. Effects of ketamine on canine cerebral
MICHENFELDER, J.D. blood flow and metabolism: modification
THEYE, R.A. by prior administration of thiopental.
ANesth. Analg. (Cleve) 50: 443-447 (1971)
- DE CASTRO, J. Die Neuroleptanalgesie.
MUNDELEER, P. Anaesth. 11, 10-17 (1962)
- DIEMER, K. Über die Sauerstoffdiffusion im Ge-
hirn. I. Mitteilung: Räumliche Vor-
stellungen und Berechnung der Sauer-
stoffdiffusion.
Pflügers Arch. 285, 99-108 (1965)
- DOMINO, E.F. Pharmacologic effects of CI-581, a new
CHODOFF, P. dissociative anesthetic in man.
CORSSSEN, G. Clin. Pharm. Ther., 6, 279-291 (1965)
- ERDMANN, W. Ein Verfahren zur Herstellung standardi-
KRELL, W. sierter Gold-Mikroelektroden für die
METZGER, H. . pO₂-Messung im Gewebe.
NIXDORF, I. Pflügers Arch. ges. Physiol., 319,
R 69 (1970)
- ERDMANN, W. Changes of oxygen supply to the tissue
KUNKE, S. following intravenous application of
anesthetic drugs.
In: Oxygen transport to tissue, Bicher,
H.I. Ed., Plenum Publishing Corporation,
N.Y., 261-269 (1974)

- FESSL-ALEMANY, E. Untersuchungen der intrakraniellen Druck-
CLAR, H.E. verhältnisse des Kaninchens unter Ketamin.
GOBIET, W. In: Ketamin, Gemperle, M. et al. Eds.,
 Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69,
 Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg,
 New York 214-217 (1973)
- FISCHER, K. Vergleichende tierexperimentelle Unter-
 suchungen zum Einfluß verschiedener
 Narkotica auf das Herz.
 In: Ketamin, Gemperle, M. et al. Eds.,
 Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69,
 Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg,
 New York 11-21 (1973)
- FOLDES, F.F. The prevention of the psychotomimetic
 effects of ketamine.
 In: Ketamin, Gemperle, M. et al. Eds.,
 Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69,
 Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg,
 New York 251-255 (1973)
- GARDNER, A.E. Cerebrospinal-fluid pressure during
OLSON, B.E. dissociative anesthesia with ketamine.
LICHTIGER, M. Anesthesiol 35, 226-228 (1971)
- GEMPERLE, M. Medikamentöse Herabsetzung der Sauer-
 stoffaufnahme durch Neuroleptanalgesie.
 Anaesth. 13, 181-182 (1964)
- GEMPERLE, M. Einfluß der Neuroleptanalgesie auf das
 kardiovaskuläre System.
 In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie,
 Gemperle, M. (Ed.), Anaesthesiologie und
 Wiederbelebung 18, Springer-Verlag,
 Berlin, Heidelberg, New York 117-125
 (1966)

- GEMPERLE, M. Einfluß von Droperidol auf Hirn- und Nierendurchblutung.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie, Gemperle, M. (Ed.), Anaesthesiologie und Wiederbelebung 18, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 126-130 (1966a)
- GOODMAN, L.S. The Pharmacological Basis of Therapeutics.
GILMAN, A. MacMillan Publishing Co., Inc.,
New York, 126 (1975)
- GROTE, J. Probleme der Sauerstoffversorgung des Gehirns.
Triang. 13, 165-172 (1975)
- GRUNEWALD, W. Digitale Simulation eines räumlichen Diffusionsmodelles der O₂-Versorgung biologischer Gewebe.
Pflügers Arch. 309, 266-284 (1969)
- HALLBÄCK, M. Cardiovascular control in the Milan strain
JONES, J.V. of spontaneously hypertensive rat (MHS)
BIANCHI, G. "rest" and during acute mental "stress".
et al. Acta physiol. Scand. 99 (2), 208-216 (1977)
- HARPER, A.M. Physiology of cerebral bloodflow.
Brit. J. Anaesth., 37, 225-235 (1965)
- HAUSCHILD, F. Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.
VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig,
789 (1961)
- HEIDENREICH, J. Local hydrogen clearance and pO₂-measurements in micro-areas of the rat brain.
ERDMANN, W. Experientia 26, 257-259 (1970)
METZGER, H.
THEWS, G.

- HENSCHEL, W.F.
SCHÜTZ, W. Zur Erhöhung der cerebralen Hypoxie-Toleranz unter Neuroleptanalgesie.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie, Gemperle, M. (Ed.), Anaesthesiologie und Wiederbelebung 18, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 30-36 (1966)
- HERRSCHAFT, H.
SCHMIDT, H. Das Verhalten der globalen und regionalen Hirndurchblutung unter dem Einfluß von Propanidid, Ketamine und Thiopental-Natrium.
Anaesth. 22, 486-495 (1973)
- ILETT, K.F.
JARROTT, B.
O'DONNELL, S.R.
WANSTALL, J.C. Mechanism of cardiovascular actions of 1-(1-phenylcyclohexyl) piperidine hydrochloride (phencyclidine)
Brit. J. Pharm., 28, 73-83 (1966)
- IVANKOVICH, A.D.
MILETICH, D.J.
REIMANN, C.
et al. Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats.
ANesth. Analg. (Cleve) 53, 924-933 (1974)
- IWATSUKI, K.
AOBA, Y.
SATO, K.
IWATSUKI, N. Clinical study on CI-581, a phencyclidine derivative.
Toh. J. Exp. Med., 93, 39-48 (1967)
- JAMIESON, D.
VAN DEN BRENK, H.A.S. Electrode size and tissue pO_2 measurement in rats exposed to air or high pressure oxygen.
J. Appl. Physiol., 20, 514-518 (1965)
- JANSSEN, P.A.J.
NIEMEGEREERS, C.J.E.
SCHELLEKENS, K.H.L.
et al. The pharmacology of dehydrobenzperidol (R4749), a new potent and short-acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol.
Arzneimittel-Fo., 13, 205-211 (1963)

- KALLSKOG, Ö.
ULFENDAHL, H.R.
WOLGAST, M.
- Single glomerular blood flow as measured with carbonized ¹⁴¹Ce labelled microspheres.
Acta physiol. scand. 85, 408 (1972)
- KAPFERER, J.M.
- Kombination Ketamin mit Valium und Dehydrobenzperidol.
In: Ketamin, Gemperle, M. et al. Eds. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69 Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 258-259 (1973)
- KAYAMA, Y.
IWAMA, K.
- The EEG, evoked potentials and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats.
Anesthesiol. 36, 316-328 (1972)
- KELLY, R.W.
WILSON, R.D.
TRABER, D.L.
PRIANO, L.L.
- Effects of two new dissociative anesthetic agents, ketamine and CL-1848C, on the respiratory response to carbon dioxide.
ANesth. Analg. (Cleve) 50, 262-269 (1971)
- KREBS, R.
KERSTING, F.
- Zur Ursache der hämodynamischen Nebenwirkungen einiger Narkotika.
Anaesth. 21, 153 (1972)
- KRELL, W.
- Die polarographische Messung des Sauerstoffpartialdruckes mit Mikroelektroden. Untersuchung der methodischen Voraussetzungen für die Anwendung in vivo. Dissertationsschrift, Mainz (1972)
- KREUSCHER, H.
- Durchblutung und Sauerstoffaufnahme des Hirns unter Neuroleptanalgesie.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie, Gemperle, M. (Ed.), Anaesthesiologie und Wiederbelebung 18, Springer-Verlag, Heidelberg 105-106 (1966)

- KREUSCHER, H.
GAUCH, H. Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamin (CI-581) auf das kardiovaskuläre System des Menschen. Anaesth. 16, 229 (1967)
- KREUSCHER, H.
GROTE, J. Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamin (CI-581) auf die Durchblutung und Sauerstoffaufnahme des Gehirns beim Hund. Anaesth. 16, 303-308 (1967)
- KROGH, A. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. J. phys. (London), 52, 409-415 (1919)
- LANGREHR, D.
ALAI, P.
ANDJELKOVIC, J.
KLUGE, I. Zur Narkose mit Ketamine (CI-581): Bericht über erste Erfahrungen in 500 Fällen. Anaesth. 16, 308-318 (1967)
- LÜBBERS, D.W.
BAUMGÄRTL, H. Herstellung von palladinierten Pt-Stichelektroden (1-5 μ m Außendurchmesser) zur polarographischen Messung des Wasserstoffdruckes für die Bestimmung der Mikrozirkulation. Pflügers Arch. 294, R 39 (1967)
- LÜBBERS, D.W. Local tissue- pO_2 : its measurement and meaning. In: Oxygen supply, Urban und Schwarzenberg 151 (1973)
- METZGER, H. Verteilung des O_2 -Partialdruckes im Mikrobereich des Gehirngewebes. Polarographische Messung und mathematische Analyse. Habilitationsschrift Mainz 1971

- MONTEL, H. Tierexperimentelle Untersuchungen zur
STARKE, K. Wirkung des Ketamins auf periphere
GÖRLITZ, B.B. sympathische Nerven.
SCHÜMANN, H.J. Anaesth. 22, 111-116 (1973)
- NIEDERMEIER, B. Durch Ketamin bedingte Veränderungen des
ROOSEN, K. Herzminutenvolumens bei Patienten unter NLA.
FESSL-ALEMANY, E. In: Ketamin, Gemperle, M. et al. Eds.,
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York 125-131 (1973)
- NOELL, W. Über die Durchblutung und Sauerstoffver-
SCHNEIDER, M. sorgung des Gehirns. IV: Die Rolle der
Kohlensäure.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 247, 514
(1944)
- OPITZ, E. Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns
SCHNEIDER, M. und den Mechanismus von Mangelwirkungen.
Erg.Phys. 246, 126-260 (1950)
- OSTHEIMER, G.W. Effects of Fentanyl and Droperidol on
SHANAHAN, E.A. Canine Left Ventricular Performance.
GUYTON, R.A. Anesthesiol. 42, 288-291 (1975)
et al.
- PATSCHKE, D. Einfluß der Ketaminnarkose auf die Hämody-
BRÜCKNER, J.B. namik und den myokardialen Sauerstoffver-
GETHMANN, J.W. brauch narkotisierter Hunde.
et al. Prakt. Anästh. 10, 325-334 (1975)
- PETER, K. Kreislaufveränderungen beim Hund durch
DIETZE, W. intravenöse Anwendung von Ketamin nach
KLOSE, R. α - Rezeptoren-Blockade.
MAYR, J. In: Ketamin, Gemperle, M. et al. Eds.,
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York 47-53 (1973)

- PICHLMAYR, I. Das Verhalten der Hirnrindendurchblutung bei Hunden unter verschiedenen Narkosearten.
Arch. Kreisl.-Fo. 58, 662 (1969)
- PICHLMAYR, I. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Dehydrobenzperidol auf Durchblutung, Stoffwechsel und Autoregulation des Gehirns.
GAUCH, D.
MEISER, W.
et al. Anaesth. 19, 308-310 (1973)
- PODLESCH, I. Erste Erfahrungen mit dem Phencyclidinderivat Ketamin (CI-581), einem neuen intravenösen und intramuskulären Narkosemittel.
ZINDLER, M. Anaesth. 16, 299-303 (1967)
- PODLESCH, I. Blutgasanalysen während Ketamine-Narkose unter Berücksichtigung von Prämedikation und Nachinjektion.
In: Ketamine, Kreuzscher, H. (Hrsg.), Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 133 (1969)
- POPOVIC, N.A. Effect of phencyclidine hydrochloride on certain cardiorespiratory values of rhesus monkeys (Macaca mulatta)
MULLANE, J.F.
VICK, J.A.
KOBLINE, A. Am. J. Vet. Res. 33, 1649-1657 (1972)
- SADOVE, M.S. Clinical study of droperidol in the prevention of the side-effects of ketamine anesthesia: A preliminary report.
HATANO, S.
ZAHED, B.
et al. ANesth. Analg. (Cleve) 50, 388-393 (1971)

- SADOVE, M.S. Clinical study of droperidol in the
HATANO, S. prevention of the side-effects of
REDLIN, T. ketamine anesthesia: A progress report.
et al. ANesth. Analg. (Cleve) 50, 526-532 (1971a)
- SARI, A. The effect of ketamine on cerebrospinal
OKUDA, Y. fluid pressure.
TAKESHITA, H.F. ANesth. Analg. (Cleve) 51, 560-565 (1972)
- SCHAPER, W.K.A. Hemodynamic and respiratory responses
NIEMEGEREERS, C.J.E. to dehydrobenzperidol (R4749), a potent
neuroleptic compound in intact anaesthetized
dogs.
Arzneimittel-Fo. 13, 316 (1963)
- SCHNEIDER, M. Critical blood pressure in the cerebral
circulation.
From "Selective vulnerability of the brain
in hypoxaemia" (eds. Schade, J.P. and
McMeney W.H.) Blackwell: Oxford (1963)
- SCHOMBURG, E.D. Zur retikulären Wirkung von Ketamin im
Vergleich mit anderen intravenösen Narkotika.
Dt. med. Ws. 15, 651 (1971)
- SINGBARTL, G. Ketamin - eine herz-kreislaufstimulierende
LANGREHR, D. Substanz mit direkt kardiodepressiver
NEUHAUS, R. Eigenwirkung.
Prakt. Anästh. 10, 335-344 (1975)
- SINGBARTL, G. Kardiodepressive Effekte von Ketamin,
LANGREHR, D. Etomidate, Methohexital und Propanidid.
NEUHAUS, R. Prakt. Anästh. 11, 397-404 (1976)
- STANLEY, V. Cardiovascular and respiratory function
HUNT, J. with CI-581.
WILLIS, K.W. ANesth. Analg. (Cleve) 47, 760-768 (1968)
STEPHEN, C.R.

- STOSSECK, K. Determination of local blood flow (micro-flow) by electrochemically generated hydrogen.
LÜBBERS, D.W. Pflügers Arch. 348, 225-238 (1974)
COTTIN, N.
- TAKESHITA, H. The effect of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man.
OKUDA, Y. Anesthesiol. 36, 69-75 (1972)
SARI, A.
- TAUBERGER, G. Tierexperimentelle Untersuchungen der Sympathikusaktivität und des Kreislaufs bei Neuroleptanalgesie.
SCHULTE am ESCH, J. Anaesth. 24, 496-499 (1975)
ENGELHARDT, H.G.
WAGNER, H.
- THEWS, G. Die Sauerstoffdiffusion im Gehirn. Ein Beitrag zur Frage der Sauerstoffversorgung der Organe.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 197-226 (1960)
- TRABER, D.L. Differentiation of the cardiovascular effects of CI-581.
WILSON, R.D. ANesth. Analg. (Cleve) 47, 769-778 (1968)
PRIANO, L.L.
- TRABER, D.L. Blockade of the hypertensive response to ketamine.
WILSON, R.D. ANesth. Analg. (Cleve) 49, 420-426 (1970)
PRIANO, L.L.
- TRABER, D.L. A detailed study of the cardiopulmonary response to ketamine and its blockade by atropine.
WILSON, R.D. Sth. med. J. 63, 1077-1081 (1970a)
PRIANO, L.L.
- TREESE, N. Tierexperimentelle Untersuchungen über die myokardiale und zentralnervös ausgelöste Wirkung von Ketamin auf das Herz-Kreislauf-System.
NIEMCZYK, H. Anaesth. 22, 117-120 (1973)
REUTHER, P.

- WEISBROTH, S.H.
FUDENS, J.H. Use of ketamine hydrochloride as an
anesthetic in laboratory rabbits, rats,
mice and guinea pigs.
Lab. Anim. Sc. 22, 904-906 (1972)
- WHITWAM, J.G.
RUSSELL, W.J. The acute cardiovascular changes and
adrenergic blockade by droperidol in man.
Brit. J. Anaesth. 43, 581-591 (1971)
- WIEBER, J.
GUGLER, R.
HENGSTMANN, J.H.
DENGLER, H.J. Pharmacokinetics of Ketamine in Man.
Anaesth. 24, 260-263 (1975)
- WILSON, W.D.
ASHY, T.M.
ALLEN, C.R.
PRIANO, L.L. The effects of droperidol on modifying
the hypertensive response to ketamine.
Sth. Med. J. 67, 765-770 (1974)
- WINTERS, W.D. Epilepsy or anaesthesia with ketamine
(editorial view)
Anesthesiol. 36, 309-312 (1972)
- WONG, D.H.
JENKINS, L.C. An experimental study of the mechanism
of action of ketamine on the central
nervous system.
Can. Anaesth. Soc. J. 21, 57-67 (1974)
- WONG, D.H.
JENKINS, L.C. The cardiovascular effects of ketamine
in hypotensive states.
Can. Anaesth. Soc. J. 22, 339-348 (1975)
- YELNOSKY, J.
KATZ, R.
DIETRICH, E.V. A study of some of the pharmacologic
actions of droperidol.
Toxic. Appl. Pharmac. 6, 37-47 (1964)

- YOUTH, R.A. Ketamine anesthesia for rats.
Physiol. Behav. 10, 633-636 (1973)
Brain Research Publications Inc.
- ZSIGMOND, E.K. Arterial hypoxemia caused by intravenous
ketamine.
- MATSUKI, H. ANesth. Analg. (Cleve) 55, 311-315 (1976)
- KOTHARY, J.P.
- JALLAD, M.

Herrn Professor Dr. R. Frey möchte ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit danken, sowie für die Möglichkeit, die Arbeit im Institut für Anaesthesiologie der Universität Mainz durchführen zu dürfen.

Herrn Professor Dr. K. Stosseck danke ich für die Beratung und die Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Untersuchungen.

Lebenslauf

Am 15. Januar 1950 wurde ich als Sohn des Elektro-Ingenieurs Robert Dorow und seiner Ehefrau Eleonore Dorow, geb. Meyer, Lehrerin, in Münster/Westf. geboren.

Infolge des Wohnsitzwechsels meiner Eltern nach Bubenheim bei Koblenz im Jahre 1951 wurde ich zunächst Ostern 1956 in die Volksschule Bubenheim eingeschult. Nach weiterem Umzug im darauffolgenden Jahr wechselte ich zur Pestalozzischule in Koblenz über. Von 1960 bis 1968 besuchte ich das Max-von-Laue-Gymnasium in Koblenz. Dort bestand ich am 11. Juni 1968 die Reifeprüfung.

Vom Grundwehrdienst bei der Bundeswehr wurde ich wegen einer Unfallverletzung befreit. Zum Wintersemester 1968 immatrikulierte ich mich an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, wo ich mich wegen des Studienplatzmangels im Fach Zahnmedizin zunächst für das Studium der Naturwissenschaften anmeldete. Im Wintersemester 1970 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Zahnmedizin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich am 19. März 1971 und die zahnärztliche Vorprüfung am 28. März 1973 ab. Im Sommersemester 1974 begann ich mit der Arbeit für meine Dissertation am Institut für Anaesthesiologie der Johannes-Gutenberg-Universität (Leiter: Prof. Dr. R. Frey). Nachdem ich am 3. November 1975 das Staatsexamen für Zahnmedizin abgelegt hatte, erhielt ich am 13. November 1975 die Bestallung als Zahnarzt. Seit Februar 1976 bin ich als Assistent in der Zahnarztpraxis Dr. W. Renneberg in Koblenz tätig.

Am 26. März 1976 schloß ich die Ehe mit der Verwaltungsangestellten Waltraud Weiß.

